UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 204

Etude de

l'influence des dérivés arylboriques

sur les

manifestations de l'électrochoc

chez le lapin

THÈSE

pour le Doctorat d'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1962

PAR

THAI-HUU-DUC

PHARMACIEN

MEMBRES DU JURY

M. CAUJOLLE, *Président*
Mme CAUJOLLE-MEYNIER
MM. VINCENT
STANISLAS
PITET, *Suppléant*

Assesseurs

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. BOISSEAU
34, rue du Taur, 34
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0017

Etude de l'influence des dérivés arylboriques sur les manifestations de l'électrochoc chez le lapin

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 204

Etude de

l'influence des dérivés arylboriques

sur les

manifestations de l'électrochoc

chez le lapin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat d'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1962

PAR

THAI-HUU-DUC

PHARMACIEN

MEMBRES DU JURY

M. CAUJOLLE, *Président*
Mme CAUJOLLE-MEYNIER
MM. VINCENT
STANISLAS
PITET, *Suppléant*

Assesseurs

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. BOISSEAU
34, rue du Taur, 34
1962

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : M. LAZORTHES. — 1er *Assesseur* : M. BLANC. — 2e *Assesseur* : N...
Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.
Professeurs honoraires : MM. RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA, DUCUING, TAPIE, DELAS, RIVER, SOULA.

Section Médecine

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL	Accouchement et obstétricie sociale	MM.	PONTONNIER
Clinique médicale		GADRAT	Anatomie		LAZORTHES
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE P.	Anatomie appliquée		POULHÈS
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD	Anatomie pathologique		FABRE J.
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie		VIRENQUE	Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX	Chimie biologique		VALDIGUIE
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne		MOREL	Electro-radiologie		MARQUES
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ	Embryologie générale		BROUSSY J.
Clinique médicale, infantile et puériculture		SOREL	Histologie		BIMES
Clinique neurologique et psychiatrique		GÉRAUD	Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Clinique obstétricale		GUILHEM	Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Clinique odonto-stomatologique		N...	Médecine sociale		BOUNHOURE
Clinique ophtalmologique		CALMETTES	Parasitologie		BOUISSET
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale		CALVET	Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Clinique rhumatologique		RUFFIÉ R.	Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU	Physico-chimie		AUVERGNAT
			Physiologie		LAPORTE Y
			Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
			Physique biologique et médicale		BUGNARD
			Propédeutique médicale		N...
			Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA	Pathologie médicale	M.	LAPORTE J.
			Bactériologie	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY	Physique médicale	M.	BRU

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	BASTIDE	Parasitologie	MM.	RUFFIE J.
Anatomie pathologique		BOUISSOU	Pathologie expérimentale		GLEIZES
Anesthésiologie		LARENG	Physiologie		MONTASTRUC
Carcinologie		ESTRADE	Physiologie		BESSOU
Histologie et embryologie		PLANEL	Physique médicale		COMMANAY

AGRÉGÉS

Médecine générale	MM.	MONNIER	Dermatologie et syphiligraphie	MM.	DUPRÉ
		RIBAUT			
		DELAUDE	Hydrologie		DENARD
		CALAZEL			
		RASCOL	Médecine légale		GREZES-RUEFF
Chirurgie générale		ENJALBERT			
		FICAT	Obstétrique		ESPAGNO
		PASQUIÉ	Odontostomatologie		CADENAT H.
		SOUQUET			
		SARRAZIN	Pédiatrie		BARDIER

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS	O.R.L.	MM.	CLAUX
Ophtalmologie		DEODATTI	Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ

Section Pharmacie

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU	Matière médicale	MM.	VINCENT
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM.	BOURBON	Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Chimie pharmaceutique		BLANC	Pharmacie galénique		STANISLAS
			Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mme CAUJOLLE

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD	Toxicologie	M.	BROUSSY G.
Sciences Physiques		PITET			

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE	Secrétaire	M.	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

in memoriam.

C'est leur profond amour, leur abnégation indicible, qui ont permis la réalisation de ce modeste travail que je dédie à leur mémoire, bien faible témoignage de ma piété filiale et de ma reconnaissance infinie.

A MA FEMME

En témoignage de mon amour.

A MES ENFANTS

Ils sont notre joie.

A MA SŒUR

Pour son dévouement et sa tendre affection, toute mon admiration et ma reconnaissance.

A MES FRÈRES

Avec toute l'affection qui nous unit.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités (C.N.R.S.),
Officier de la Légion d'Honneur.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre grande admiration, notre profonde et affectueuse gratitude au plus cher de nos Maîtres.

Avec une bienveillance extrême, il nous a accueilli dans son laboratoire dès le début de nos études, nous a initié aux joies de la recherche et n'a cessé de nous prodiguer ses conseils, nous faisant profiter de son érudition scientifique et de sa précieuse expérience. Nous ne saurions jamais oublier toute la bonté dont il a fait preuve constamment à notre égard.

Qu'il veuille trouver dans ce modeste travail l'expression de notre respectueuse reconnaissance et de notre fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MADAME LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE-MEYNIER

Professeur de Pharmacie Galénique,
Directeur au Centre de Recherches sur les Toxicités.

Nous sommes heureux de lui témoigner ici notre profond respect et notre vive reconnaissance à son égard.

Elle nous a sans cesse encouragé dans nos études avec une gentillesse extrême. Elle nous est infiniment précieuse par la finesse de son jugement, sa grande culture et sa haute compétence toujours empreintes d'une bienveillance affectueuse.

Puisse notre avenir nous permettre de lui apporter des preuves de notre entier dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. VINCENT

Professeur de Matière Médicale

L'universalité de ses connaissances, sa grande culture scientifique, l'élégance de son enseignement restent des souvenirs impérissables durant nos études de Pharmacie.

Nous lui exprimons notre déférente gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger dans notre Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. STANISLAS

Professeur de Pharmacie Galénique,
Directeur au Centre de Recherches sur les Toxicités.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance pour l'aimable sollicitude qu'il nous a toujours témoignée et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger à notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PITET

Maître de Conférences agrégé à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie.

Nous lui adressons nos vifs et sincères remerciements pour sa participation à notre Jury de Thèse.

A MONSIEUR PHAM-HUU-CHANH

Docteur en Pharmacie
Licencié ès Sciences
Attaché de Recherches au C.N.R.S.
Chef du Service de Physiologie
au Centre de Recherches sur les Toxicités

Nous le remercions sincèrement de ses judicieux conseils et de sa charmante cordialité.

Il a guidé notre travail avec un intérêt particulier, consacrant une bonne partie de son temps à discuter les résultats de notre expérimentation, nous apportant constamment une aide dévouée, une participation active à nos efforts et une collaboration efficace et avertie.

Nous voudrions l'assurer de notre grande sympathie et de notre amitié des plus fidèles.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A TOUS NOS MAITRES DU LYCÉE
CHASSELOUP LAUBAT (SUD VIETNAM)

A TOUS NOS MAITRES DU COLLÈGE
DE MYTHO (SUD VIETNAM)

A TOUS NOS AMIS CHERCHEURS
DU CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITÉS :

Mlles N. DEGEORGE
P. KAN
S. LUONG-THI-NGOC-SUONG

Mme M. MACIOTTA-LAPOUJADE

Mlles G. MAMY
J. PATTE
G. PISTRE

MM. CHAEV SEANG LEAN
J. C. MACIOTTA
J. ROQUEJOFFRE
SOM CHANVATTEY

A Mlle D. LESAGE
Secrétaire de Direction
au Centre de Recherches sur les Toxicités

Avec nos remerciements et notre sympathie.

Notre travail n'a pu être accompli que grâce à l'aide qui nous a été accordée par le CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE. Il a été grandement facilité par des excellentes conditions de travail, par l'atmosphère de cordialité, l'esprit d'équipe et la sympathie des chercheurs que nous avons toujours trouvés au CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITÉS DE TOULOUSE. Nous exprimons notre déférente gratitude à nos Maîtres M. le Professeur F. CAUJOLLE, professeur de Pharmacie chimique et de Pharmacodynamie, Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités et Mme le Professeur F. CAUJOLLE-MEYNIER, professeur de Pharmacie galénique, Directeur au Centre de Recherches sur les Toxicités.

AVANT-PROPOS

Des travaux de recherche ont été entrepris, depuis 1943, au Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, sur l'activité biologique des dérivés organiques du Bore sur des animaux ainsi que des végétaux, d'abord des dérivés à Bore hémi-complexe, tel le tartrate boricosodique, puis des dérivés à Bore complètement dissimulé à ses réactifs minéraux habituels, tel le phénylborate de sodium par exemple.

Les dérivés arylboriques constituent un groupe important et présentent un grand intérêt pharmacodynamique.

Notre travail s'insère donc dans ce vaste ensemble de recherches auquel les résultats tirés de notre expérimentation ne font qu'apporter une modeste contribution.

Avant d'aborder l'exposé de notre étude, nous exprimons notre profonde gratitude à notre Maître, M. le Professeur F. CAUJOLLE, Professeur de Pharmacie chimique et de Pharmacodynamie, Directeur du CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITÉS, d'avoir bien voulu nous associer à ses travaux en nous inspirant le sujet de notre thèse dont il a suivi patiemment l'élaboration, nous permettant ainsi d'apporter des conclusions intéressantes au problème des dérivés arylboriques qui lui tient tant à cœur.

Que Mme le Professeur F. CAUJOLLE-MEYNIER, Professeur de Pharmacie galénique, Directeur au CENTRE DE RECHERCHES SUR LES TOXICITES, veuille bien trouver ici l'expression de notre fidèle et respectueux attachement et qu'elle soit assurée de notre profonde gratitude pour son extrême gentillesse, pour ses précieux encouragements, pour la grande sollicitude qu'elle a

toujours témoignée à notre égard et surtout pour avoir bien voulu accepter d'être notre Marraine au Centre National de la Recherche Scientifique.

Il nous a été particulièrement agréable de travailler sous la Direction de M. PHAM-HUU-CHANH, Docteur en Pharmacie, licencié ès Sciences, attaché de Recherches au C.N.R.S., Chef du Service de Physiologie au Centre de Recherches sur les Toxicités, dont nous avons pu apprécier les conseils judicieux et la grande habileté expérimentale. Grâce à l'ambiance amicale qu'il a su créer autour de nous, nous avons pu surmonter les dures épreuves passagères et nous étions très à l'aise pour discuter avec lui toutes les difficultés rencontrées et les divers aspects des problèmes concernant nos recherches. Qu'il soit assuré de notre vive et durable amitié.

Nous tenons à remercier vivement tous nos amis du Département de Physiologie et du Service L du Centre de Recherches sur les Toxicités dont l'aide dévouée et spontanée nous a été un précieux secours et dont l'atmosphère de cordialité, l'esprit d'équipe et la grande sympathie nous ont énormément encouragé tout au long de l'élaboration de notre travail.

SOMMAIRE

PREMIÈRE PARTIE

MODIFICATIONS CARDIOVASCULAIRES ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC SUR LE LAPIN

CHAPITRE I :

Généralités sur l'électrochoc.

CHAPITRE II :

Appareillage et technique.

CHAPITRE III :

Etudes des perturbations physiologiques provoquées par l'électrochoc.

A. — Observations personnelles.

1° *Effets des électrochocs sur la pression carotidienne.*

2° *Effets des électrochocs sur la respiration.*

3° *Effets des électrochocs sur la motricité.*

B. — Discussion.

DEUXIÈME PARTIE

BORE ET DÉRIVÉS ARYLBORIQUES

CHAPITRE I :

Généralités sur la Chimie du Bore et de ses dérivés minéraux.

CHAPITRE II :

Généralités sur les dérivés arylboriques.

CHAPITRE III :

Propriétés pharmacodynamiques du Bore et des arylboriques étudiés.

TROISIÈME PARTIE

INFLUENCES DE L'ACIDE BORIQUE ET DES DÉRIVÉS ARYLBORIQUES SUR LES PHÉNOMÈNES TENSIONNELS ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC

CHAPITRE I :

Influence de l'acide borique sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc.

1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration.*

2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.*

3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.*

CHAPITRE II :

Influences des dérivés arylboriques sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc :

A. — L'acide paratolylborique (P.T.B.).

B. — L'acide orthoanisylborique (O.A.B.).

C. — Le diester phénylborique du phénoxypropanediol (E.P.B.).

D. — Le p. tolylborate de méthylpropylpropanediol (RC 813).

E. — Le diester p. tolylborique du pentaérythritol (E.T.E.).

F. — Le diester p. tolylborique de l'éthylnitropropanediol (E.T.N.).

G. — L'ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol (E.P.C.).

1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration.*

2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.*

3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.*

CHAPITRE III :

Influences du sel de sodium du Pentobarbital sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc.

1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration.*

2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.*

3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.*

CHAPITRE IV :

Discussion.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

BIBLIOGRAPHIE.

PREMIÈRE PARTIE

Modifications cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc sur le lapin

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉLECTROCHOC

La thérapeutique de choc, qui constitue aujourd'hui une des plus remarquables méthodes de traitement des maladies mentales, est connue depuis l'antiquité (10).

On avait songé à guérir des troubles mentaux par un brusque bouleversement de l'ensemble de l'organisme, c'est-à-dire de toutes les fonctions physiologiques et psychiques. Au Moyen-Age, par exemple, on mettait sous l'eau la tête du malade, pendant un certain temps, jusqu'au commencement des signes d'asphyxie « Le temps de dire la prière du Miserere ». Thomas WILLIS (67), dans de *Anima Brutorum*, a signalé des guérisons spectaculaires. de malades mentaux avec ce procédé aveugle et brutal.

De nos jours, en psychiatrie, trois techniques de choc sont utilisées :

— le choc pyrétogène,
— le choc comatogène,
— le choc épileptogène.

Le chox pyrétogène, ou fébrile, consiste à provoquer artificiellement une fièvre élevée par inoculation de la Malaria, dont on interrompt ensuite le cours par la quinine. Wagner VON JAUREGG (65) traita, par ce procédé, une démence réputée incurable, comme la paralysie générale.

SAKEL (62) provoqua le choc comatogène ou insulinique, dans le traitement des démences précoces ou schizophrénies, en employant l'insuline, hormone hypoglycémiante. Celle-ci abaisse le taux de la

glycémie et le coma très grave qui en résulte peut être interrompu en temps voulu en administrant du sucre au malade.

Le choc convulsif ou épileptogène est connu grâce aux travaux de VON MEDUNA (52 à 53) sur le cardiazol, qui est le pentaméthylènetétrazol. La cardiazolthérapie ne détermine en général pas d'intoxication générale, mais ne va pas, en raison de sa brutalité, sans présenter quelques dangers (fractures osseuses, accidents cardiovasculaires, asphyxies). De plus, il faut prendre en considération, les conditions d'âge et de résistance physique. Ainsi, beaucoup d'auteurs effectuèrent des recherches afin de trouver d'autres agents convulsivants.

Le professeur Ugo CERLETTI (29 à 35), au cours d'une visite faite aux abattoirs de Rome, étudia les conditions d'abattage des porcs par électrocution et en particulier les grandes crises convulsives (non mortelles) qui en découlaient. C'est alors qu'il a eu l'idée d'employer le courant électrique comme agent provoquant des crises de type épileptique, susceptibles donc de déterminer des conditions nouvelles de convulsiothérapie. Ses premières expériences portèrent sur l'animal en 1936, puis sur l'homme en 1938, en collaboration avec BINI. Les résultats thérapeutiques furent identiques à ceux observés par le cardiazol, mais les inconvénients furent très réduits (DELAY). L'électrochoc devenait alors applicable à des personnes dont l'âge et la santé générale auraient été contre-indiqués formellement à la cardiazolthérapie.

L'électrochocthérapie est actuellement une méthode universellement employée et il est remarquable de constater très peu d'accidents avec ce moyen de thérapeutique, pourtant si puissant. Cependant dans le traitement de si nombreuses affections mentales, la sismothérapie seule, ne donne pas de résultats constants. De même, la chimiothérapie connaît aussi des échecs, si elle est pratiquée isolément. Mais l'association simultanée de ces deux formes de thérapeutique permet d'obtenir des guérisons nombreuses et rapides, du moins dans certaines affections mentales que peu à peu la clinique s'acharne à mieux préciser. Malheureusement, cette association ne va pas sans provoquer des accidents dramatiques, parfois mortels. Il en est ainsi de la thérapeutique Electrochoc-Réserpine, au cours de laquelle les cliniciens n'ont cessé de dénombrer des cas

mortels (3, 9, 43, 44, 45, 49, 54, 55, 63, 66) ; c'est pourquoi, il est d'une nécessité primordiale d'étudier l'action des psychotropes sur les manifestations endo-vasculaires et pulmonaires de l'électrochoc, avant de préconiser une association qui risquerait d'être un danger pour le patient.

Le Bore possède des propriétés sédatives qui étaient connues de la plus haute antiquité ; sous forme de Borax, il fut proposé en thérapeutique antiépileptique, principalement dans les cas de résistance aux bromures. Les dérivés arylboriques, où le Bore n'est pas sous forme minérale ionisable simple, très facilement diffusible, mais sous forme d'ion organique volumineux, présente beaucoup d'intérêt en neuropsychiatrie, surtout en association avec l'électrochocthérapie. Nous avons voulu étudier, dans nos travaux, l'influence des dérivés arylboriques sur les manifestations cardiovasculaires des convulsions électriques expérimentales.

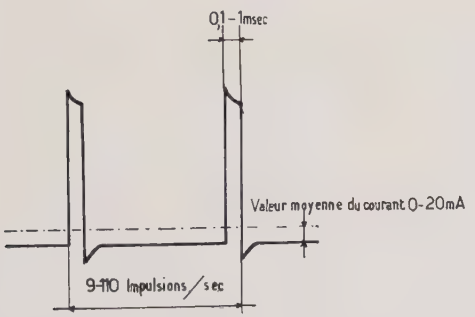
CHAPITRE II

APPAREILLAGE ET TECHNIQUE

Pour déclencher l'électrochoc, nous avons employé le Psychotron II PSE, appareil électronique spécialisé de la firme M. J. PURTSCHERT et Cie S.A. — LUCERNE — Suisse.

L'appareil fournit un courant d'impulsions rectangulaires (figure 1) dont le temps d'application est indiqué par un chronographe

FIGURE 1



FORME DU COURANT THERAPEUTIQUE

électrique incorporé. L'amplitude des impulsions augmente progressivement pendant la première demi-seconde et est stable ensuite. Les trois paramètres du courant d'impulsions rectangulaires : amplitude, durée, fréquence, sont réglables séparément.

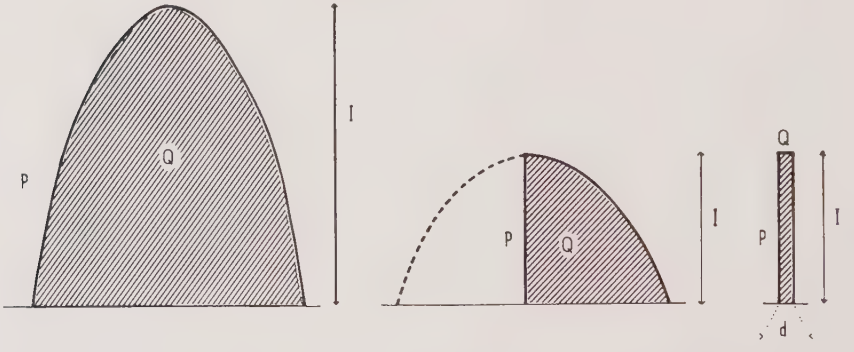
Les avantages de cet appareil sont les suivants :

1° Les impulsions rectangulaires, dont on a reconnu la supériorité sur les autres formes de courant, produisent le choc électrique

avec de très faibles quantités d'électricité. Les ondes sinusoïdales ou les ondes de thyratrons habituellement utilisées comportent en effet une grande partie d'énergie inutile voire même nuisible. Les courbes de la figure 2 donnent une comparaison de trois formes de

FIGURE 2

COMPARAISON DES TROIS FORMES DE COURANT UTILISÉES DANS LES APPAREILS D'ÉLECTROCHOC



ONDE SINUSOIDALE	ONDE DE THYRATRON	IMPULSION RECTANGULAIRE
I = Intensité, élevée P = pente, faible Q = Quantité d'électricité, grande.	I = Intensité, faible P = pente, élevée Q = Quantité d'électricité, encore élevée.	I = Intensité, faible P = pente, élevée Q = Quantité d'électricité, très faible,

courant assurant le même choc : en onde sinusoïdale, l'intensité nécessaire est très élvée, car la pente du front de l'onde est faible et l'efficacité s'en trouve réduite ; en onde de thyratrons, l'intensité est plus faible mais comme dans le cas précédent, une grande partie de l'énergie est inutile ; en ondes rectangulaires, l'intensité est faible et toute l'énergie inutile est supprimée. Le courant rectangulaire est sans danger car la quantité d'électricité traversant les tissus nerveux est excessivement faible et aucune altération n'est à craindre.

2° L'amplitude croissante des impulsions pendant la première demi-seconde permet d'éviter la brutalité habituelle du choc électrique par suite de la progressivité des contractions produites.

Les diverses complications souvent rencontrées en sismothérapie sont ainsi supprimées.

3° Le libre choix des paramètres déterminant les impulsions assure une adaptation parfaite aux caractéristiques particulières de chaque patient ou au type de traitement envisagé.

a) Le réglage d'intensité, gradué de 0 à 10, ajuste l'intensité moyenne du courant à une valeur déterminée lors des essais et contrôlée sur le milliampèremètre. La résistance utilisée pour tester les réglages de l'appareil est de 1000 ohms.

b) Le réglage de la durée d'une impulsion, gradué de 0,05 à 1 milliseconde, permet de limiter la quantité d'électricité à la valeur strictement nécessaire. Il est apparu que la durée nécessaire à l'obtention du choc était plus élevée pour l'animal que pour l'homme.

c) Le réglage de la fréquence des impulsions, gradué de 9 à 110 Herz (impulsions par seconde), ajuste, en dernier lieu, la durée totale d'application, par suite de son action directe sur la quantité d'électricité totale traversant le patient. Une fréquence moyenne est utilisée tant que les autres paramètres restent dans les normes.

Il faut noter que les trois réglages agissent sur l'intensité moyenne indiquée au milliampèremètre. Lorsque, pour un animal de laboratoire dont les réactions sont statiquement connues, un réglage a été choisi, celui-ci est facilement reproductible avec une grande précision.

Le Psychotron II est un appareil électronique complexe, constitué de 4 éléments distincts :

— une alimentation, fournissant à partir du réseau alternatif, plusieurs tensions continues redressées par redresseurs secs ;

— un multivibrateur classique (schéma 1) produisant à partir d'une double triode des impulsions rectangulaires pilotes ;

— un amplificateur écrêteur utilisant une penthode à pente fixe élevée (schéma 2) ;

— un amplificateur émetteur de puissance comportant quatre tubes spéciaux en parallèle (schéma 3).

***

Schéma 1
Multivibrateur

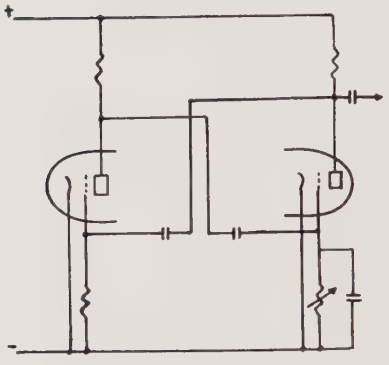


Schéma 2
Amplificateur

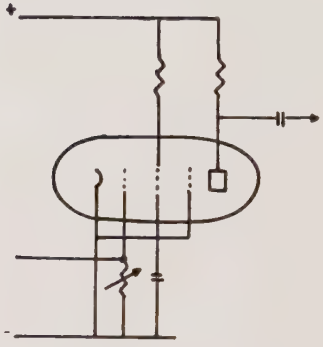
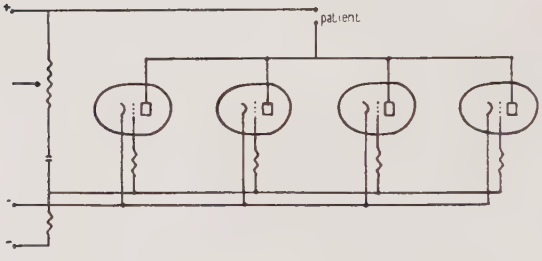


Schéma 3
Emetteur



La réponse épileptoïde au choc électrique réalisée par application d'un courant transcrânien est observée chez la plupart des animaux. Nous avons donc le choix, parmi les animaux courants de laboratoire, entre le singe, le chien, le chat, le lapin et le rat. Mais, afin de donner aux résultats une expression statistique, il est souhaitable d'opérer sur un grand nombre d'animaux de la même espèce dans l'espoir de réponses homogènes, donc significatives. Le rat a été ainsi souvent désigné par un grand nombre de chercheurs comme animal réactif dans les études des anti-épileptiques. En raison de la commodité opératoire, nous avons préféré le lapin.

Les lapins adultes, mâles ou femelles, destinés à nos travaux, proviennent de la même souche et du même élevage. Avant de

passer sur la table d'opération, tous les animaux adultes restent en observation pendant dix jours au moins, dans les animaleries du Centre de Recherches sur les Toxicités, où leur comportement et leur état de santé ont été surveillés par le Vétérinaire de Service. Les aliments complets et les salades vertes ont été fournis à volonté. La courbe de poids a été suivie journalièrement pendant ce laps de temps. Tout animal ayant présenté quelque défaillance physique a été éliminé de notre expérimentation.

Nos expériences ont été réalisées dans la salle d'opération pour lapins. La température ambiante est de 19± 1°. Nous avons travaillé sur des lapins à l'état de veille, n'ayant reçu aucune médicamentation préalable (ni anesthésique, ni curare, etc...).

L'animal est immobilisé sur l'appareil de contention de MALASSEZ. La pression artérielle générale a été enregistrée à la carotide droite par l'intermédiaire d'une petite canule de FRANCK, reliée à un manomètre à mercure de compensation PALMER. La respiration a été suivie par l'enregistrement de la pression endotrachéale. La pression artérielle et la respiration ont été enregistrées sur du papier enfumé avec un kymographe JACQUET ; la vitesse de translation des stylets sur le papier est de 30 mm/minute.

Les électrodes de l'appareil à électrochoc ont été recouvertes d'un tampon de gaze trempé préalablement dans du sérum physiologique pendant un temps assez long, afin qu'elles soient suffisamment imbibées du liquide conducteur.

Le lapin étant immobilisé sur l'appareil de contention MALASSEZ, la peau recouvrant les aires temporales rasée et humectée de sérum physiologique, nous maintenons, grâce à un montage réalisé à cet effet, les électrodes appuyées sur ces aires temporales. L'immobilité de la tête de l'animal et des électrodes doit être absolue pour que le courant puisse passer malgré les réactions convulsives de l'animal.

Pour déclencher la crise épileptique chez le lapin, nous avons constaté qu'une intensité $I = 5$ milliampères (0,005 A), une durée d'impulsion $d = 0{,}8$ milliseconde (0,0008 sec) et une fréquence $F = 30$ Herz étaient favorables. La durée d'application totale est alors de $D = 3$ secondes et la quantité d'électricité totale traversant le patient ne dépasse pas 0,015 coulomb ($Q = It$).

L'amplitude d'une impulsion est d'environ 210 milliampères et l'énergie totale dissipée dans le patient, de 3,15 watt-seconde.

Par expérience, nous avons constaté qu'un tel courant, de caractéristiques citées ci-dessus, détermine une crise épileptiforme caractéristique et des manifestations cardiovasculaires et respiratoires types. Les mêmes conditions expérimentales ont été observées pour l'ensemble de nos expériences. Après trois secondes de passage du courant, nous mesurons la durée des crises toniques et cloniques avec un chronomètre.

Nos produits, en solution aqueuse, à l'exception d'un seul, mis en solution huileuse et administré par voie intrapéritonéale, ont été administrés dans la veine marginale de l'oreille de l'animal. L'acide borique et le pentobarbital sodique sont directement dissous dans du sérum physiologique. Les dérivés arylboriques étudiés sont solubilisés à la faveur de l'hydroxide de sodium et ramenés au pH optimum au moyen de l'acide chlorhydrique dilué.

Voici le déroulement de nos expériences : avant toute intervention d'agent pharmacodynamique, nous avons fait deux électrochocs tests espacés de vingt minutes. Si les réponses cardiovasculaires, respiratoires et motrices sont comparables, l'animal est jugé bon pour l'expérimentation (la proportion des animaux éliminés est faible, deux à trois pour cent. La cause de cette anomalie nous est inconnue mais cette anomalie ne nous a pas étonné, vue la variabilité des réponses des lapins dans des expériences que nous avons réalisées dans d'autres domaines). Alors, vingt minutes après le deuxième électrochoc, nous faisions l'injection du produit étudié, et de vingt minutes en vingt minutes, un électrochoc a été appliqué.

Nous tenons à remercier M. Minier, Ingénieur des Arts et Métiers, Directeur des Etablissements E.M.S.O. à Toulouse, qui a amicalement mis à notre disposition sa compétence technique pour l'installation, l'entretien et la fabrication des appareils électroniques du Centre de Recherches sur les Toxicités.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES PERTURBATIONS PHYSIOLOGIQUES PROVOQUÉES PAR L'ÉLECTROCHOC

A. — Observations personnelles

1° *Effets d'un électrochoc sur la pression carotidienne.*

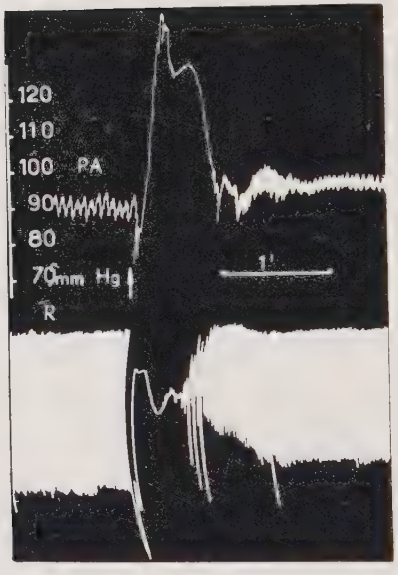
Les réponses cardiovasculaires à l'électrochoc sont variables suivant chaque individu éprouvé.

Dans les conditions expérimentales adoptées, sur des Lapins adultes de 2 à 3 kg, à l'état de veille, en dehors de toute intervention d'agents pharmacologiques, l'application d'un courant électrique transcrânien, en général, détermine tout d'abord une chute brutale de la pression. Cette descente tensionnelle irrégulière d'environ 20 mm de Hg, est de courte durée ; elle n'excède pas 1 à 2 secondes. Elle est concomitante à une forte bradycardie, voire un arrêt du cœur. Elle est suivie immédiatement d'une hausse brusque de pression qui peut atteindre jusqu'à 60 ou 70 mm de Hg. Cette phase hypertensive proprement dite dure environ une quarantaine de secondes, mais le niveau de la pression reste supérieur à la moyenne pendant plusieurs minutes. L'hypotension débute avec la phase tonique tandis que l'hypertension, de très longue durée par rapport à la phase hypotensive, peut continuer longtemps après la fin des crises motrices. Le graphique n° 1 nous donne une image type de cette manifestation cardiovasculaire de l'électrochoc, que nous avons souvent rencontrée (56).

Mais, autour de cette réaction type, nous avons observé aussi des variantes :

GRAPHIQUE N° 1

Lapin à l'état de veille
(Electrochoc test)



Lapin n° 249 — $\frac{o}{+}$ — 2,13 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

Electrochoc (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")

Phase hypotensive de courte durée (2 secondes) : baisse de pression de 20 mm de Hg ;

Phase hypertensive nette (60 mm de Hg) et de longue durée (60 secondes) ; l'hypertension secondaire est discrète.

L'animal s'arrête de respirer au milieu de l'inspiration, l'arrêt respiratoire dure environ une trentaine de secondes, la reprise respiratoire se fait par quelques hyperpnées.

Ce lapin 249 nous a conduit à un tracé typique de la réaction la plus fréquente à l'électrochoc d'un animal adulte, sain et n'ayant subi aucune intervention pharmacodynamique préalable.

a) La phase hypotensive primaire n'existe pas toujours ; alors l'animal répond tout de suite au passage du courant électrique par une hypertension immédiate ; dans quelques cas isolés, elle est forte et de longue durée avec bradycardie : la phase hypertensive secondaire est alors faible et de longue durée (graphique n° 2).

b) L'hypertension peut être moins intense et plus durable.

c) Dans 20 à 30% des cas, l'hypertension peut devenir biphasique : l'hypertension secondaire est souvent faible mais de longue durée ; elle est séparée de la forte hypertension première par une hypotension fugace.

2° *Effets d'un électrochoc sur la respiration.*

L'animal s'arrête de respirer au milieu de l'inspiration, au moment précis où commence la phase hypotensive ; l'apnée dure une vingtaine de secondes, puis pendant les crises toniques, l'animal expire avec un maximum de puissance. La respiration reprend par quelques hyperpnées intercallées avec des arrêts respiratoires. Ce désordre respiratoire dure une soixantaine de secondes, puis la respiration devient régulière, le rythme reste accéléré. Environ deux minutes après l'électrochoc, on n'observe plus aucune séquelle de l'électrocution au niveau de la respiration (graphiques n° 1 et n° 2).

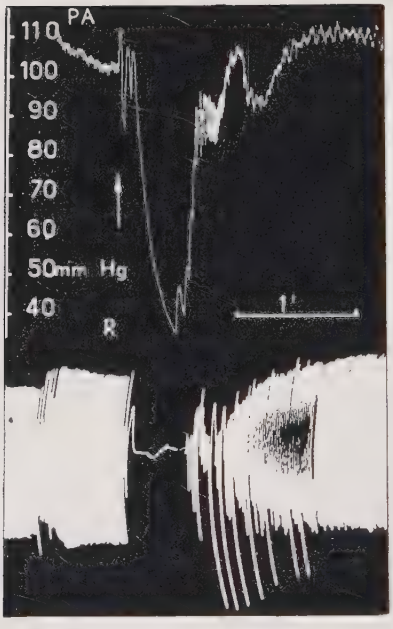
Nos observations correspondent bien à celles réalisées par Y. PIETTE (56).

3° *Effets d'un électrochoc sur la motricité.*

Pendant le passage du courant, on observe des trémulations. Les crises motrices de l'électrochoc se manifestent en deux temps successifs : dans la première phase, l'animal s'étire au maximum, il s'arc-boute au-dessus de la table, les pattes en extension maximale, les extrémités des doigts s'écartent : c'est la phase tonique. Cette position en opisthotonos s'atténue progressivement et l'animal repose à nouveau son dos sur la table. Puis de fortes convulsions surviennent et tout le corps de l'animal s'agite d'un mouvement violent : c'est la phase clonique. Entre la phase tonique et la phase clonique il peut y avoir un temps d'arrêt. Les durées de ces deux phases sont équivalentes : elles sont de l'ordre de 15 à 30 secondes.

GRAPHIQUE N° 2

Lapin à l'état de veille
(Electrochoc test)



Lapin n° 233 — o↗ — 1,77 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

Electrochoc : (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3'')

Chute importante de la pression artérielle à l'application du courant transcrânien (70 mm de Hg) et de longue durée (plus de 60 secondes).

L'hypertension est presque inexistante. Au niveau de la respiration, la réponse de l'animal à l'électrochoc se fait par une apnée d'une trentaine de secondes et la reprise respiratoire commence par des hyperpnées.

Ce lapin 233 conduit ainsi à un tracé d'un type anormal (déjà décrit d'ailleurs par Piette), relativement peu fréquent.

4° *Effets d'électrochocs reitérés.*

Les manifestations cardio-vasculaires, respiratoires et motrices, de l'électrocution que nous avions décrites plus haut, peuvent être différentes d'un individu à un autre par leur degré d'intensité ou la durée de chaque réponse, mais, fait remarquable, pour chaque individu, on obtient des réponses identiques quel que soit le nombre d'électrochocs appliqués. Comme nous l'avons défini dans nos protocoles expérimentaux, décrits dans le chapitre des techniques d'étude, les électrochocs sont pratiqués à vingt minutes d'intervalle. Dans nos conditions expérimentales adoptées et avec le courant rectangulaire, c'est un temps largement suffisant pour que le lapin puisse récupérer et répondre à chaque sollicitation apparemment comme s'il était neuf.

B. — **Discussion**

Les modifications des phénomènes cardiaques et respiratoires dues au courant électrique, ont été signalées dès le début du siècle. Depuis que l'électrochoc est entré dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des maladies mentales, il a cessé d'être une curiosité de laboratoire pour devenir une technique thérapeutique primordiale en psychiâtrie ; c'est pourquoi, de nombreux chercheurs et cliniciens se sont penchés sur son mécanisme neurologique. Nous citons seulement trois écoles qui ont approfondi la question, souvent en s'aidant d'interventions pharmacodynamiques associées.

BINI et PUDDU (5 à 8) ont observé chez les chiens à vagues intacts que le passage du courant provoque une courte phase d'hypotension et une hausse de tension suivie d'une hypertension secondaire de moindre importance. La première phase hypertensive se manifeste pendant les crises toniques, tandis que l'hypertension secondaire est parallèle à l'apnée. Les auteurs ont observé, pendant un certain temps, un arrêt des mouvements auriculaires et un rythme ventriculaire lent, autonome. La bivagotomie supprime l'hypotension, l'hypertension devient alors plus rapide avec tachy-

cardie et les mouvements de l'oreillette et des ventricules ne sont plus affectés. Si l'électrochoc est pratiqué chez un chien maintenu en asphyxie, on observe une chute de pression à la place de l'hypertension. De là, les auteurs ont conclu que le lieu d'action du courant électrique est le centre végétatif bulbaire. Il peut y avoir aussi interférence de l'asphyxie.

DELAY et ses collaborateurs (37 à 42) ont observé chez l'homme les manifestations hypotensive et hypertensive de l'électrochoc, mais ils ont fait mention d'une hausse de tension qui ne se déclenche que 60 à 160 secondes après les crises cloniques, et une phase hypertensive secondaire qui ne peut atteindre son maximum qu'après plusieurs heures et se prolonge parfois pendant plusieurs jours. DELAY a attribué l'hypertension à une excitation sympathique tandis que l'hypotension provient, selon lui, d'une excitation du vague.

PIETTE (56), dans une remarquable monographie sur l'électrochoc et l'électro-narcose et dans de nombreuses publications, a essayé d'explorer le mécanisme d'action du choc électrique sur des Lapins, notamment l'étiologie de l'hypotension et de l'hypertension, deux manifestations importantes du courant électrique. D'après l'auteur, la phase hypotensive n'est pas due à l'asphyxie car la phényléthylmalonylurée, qui supprime l'apnée, et la respiration artificielle, n'abolit pas la phase hypotensive. Elle n'est pas due non plus à l'hypertension intracrânienne causée par l'augmentation du volume du liquide encéphalorachidien qui accompagne les convulsions, car l'administration de drogues qui suppriment ces dernières ne modifie pas l'hypotension.

Quant à l'hypertension, l'auteur ne la considère pas comme un phénomène de réaction secondaire à l'hypotension, car la bivagotomie, l'atropine et la morphine qui abolissent l'hypotension, n'ont aucun effet sur l'hypertension. D'autre part, il y a des drogues, telles que la phényléthylmalonylurée, l'acide nicotinidique, qui suppriment la phase hypertensive tout en conservant ou même en renforçant la phase hypotensive. Selon PIETTE, c'est l'excitation du système nerveux orthosympathique qui engendre l'hypertension observée après l'électrochoc ; les convulsions et l'asphyxie n'ont

qu'un rôle accessoire dans son déterminisme. Quant à l'apnée provoquée par l'électrochoc, l'auteur pense qu'elle est d'origine centrale.

Devant ce raisonnement, empreint d'une grande rigueur scientifique, auquel nous rendons hommage, nous ne pouvons que nous rallier à l'hypothèse de PIETTE et nous la prenons comme base de discussion pour le travail que nous allons exposer.

DEUXIÈME PARTIE

Bore et dérivés arylboriques

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LA CHIMIE DU BORE ET DE SES DÉRIVÉS MINÉRAUX

Le Bore a pour poids atomique 10,82, actuellement admis par la Commission de l'Union internationale de Chimie (1960). Son numéro atomique est égal à 5. Sa structure atomique fondamentale est $1s^2$; $2s^2$, $2p^1$.

Le Bore est formé de deux isotopes dont les poids atomiques respectifs sont de 10 et 11 (1). Le mélange naturel renferme du 10B et du 11B dans les proportions respectives de 18,8 et 81,2 (47). La séparation des deux isotopes naturels du Bore est faite actuellement par distillation fractionnée, à basse température, de la combinaison éthérate BF_3 $(CH_3)_2O$. Cette séparation présente un grand intérêt pour l'utilisation du corps simple en technologie nucléaire : ^{10}B est environ 5 fois plus intéressant que ^{11}B en ce qui concerne la section efficace de capture des neutrons lents.

Le Bore est classé communément parmi les métalloïdes. Il annonce le silicium, alors que sa structure l'apparente de toute évidence à l'aluminium qui est aussi trivalent. De plus, les propriétés catalytiques du fluorure de Bore évoquent celles des halogénures d'aluminium. Cependant, dans un grand nombre de ses dérivés, le Bore fonctionne comme tétravalent, à l'image du silicium.

Les hydrures de Bore sont très nombreux ; leur champ d'application thérapeutique a été jusqu'ici limité ; ils se décomposent facilement à la température ordinaire ou par faible élévation de la température, en libérant de l'hydrogène : ce sont des réducteurs extraordinairement puissants et leur combustion dans l'oxygène

est fortement exothermique : d'où leur emploi comme combustible pour les engins spatiaux.

Les halogénures de Bore, sous l'action de l'eau, se décomposent en acide borique et hydracides.

L'acide borique est un acide très faible mais présente la propriété particulière importante d'avoir son acidité exaltée en présence des substances hydroxylées, alcooliques ou phénoliques ou de fortes concentrations de sels neutres, tels que les chlorures alcalino-terreux. Les esters boriques de type $B(OR)_3$ obtenus avec les alcools (surtout tertiaires) ont un point d'ébullition élevé et sont très facilement saponifiables, d'où leur emploi dans la boratisation des essences végétales. Les combinaisons organiques vraies du Bore avec une ou plusieurs liaisons Bore-Carbone, de type R_3B, par oxydation et hydratation progressives conduisent finalement à l'acide borique.

Les esters de l'acide borique sont rapidement détruits par hydrolyse, même à froid.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS SUR LES DÉRIVÉS ARYLBORIQUES

Préparation. — Tandis que les dérivés aliphatiques de type $RB(OH)_2$ sont relativement peu connus, parce que difficiles à préparer et à conserver, les dérivés arylboriques ont fait l'objet surtout depuis 1932 d'études multiples.

La découverte des arylboriques, déjà ancienne, est due à MICHAELIS et BECKER ; ces auteurs ont obtenu l'acide phénylborique à partir du diphényl Mercure et du trichlorure de Bore, d'après les réactions :

$$(C_6H_5)_2\,Hg + Cl_3B \rightarrow C_6H_5BCl_2 + C_6H_5HgCl$$
$$C_6H_5\,B\,Cl_2 + 2OH_2 \rightarrow 2ClH + C_6H_5\,B\,(OH)_2$$

Un progrès notable a été réalisé, grâce à BEAN et JOHNSON, par l'utilisation des organo magnésiens mixtes, qui ont permis d'obtenir de nombreux arylboriques ; le schéma de la réaction est le suivant :

$$Br\,Mg\,C_6H_5 + B(OC_4H_9)_3 \rightarrow B\,Mg\,O\,C_4\,H_9 + C_6H_5\,B\,(OC_4H_9)_2$$
$$C_6H_5\,B(OC_4H_9)_2 + 2HOH \rightarrow C_6H_5\,B(OH)_2 + 2C_4H_9OH$$

La préparation du Borate de Butyle est aisée ; celle du Bromure de phényl magnésium n'offre aucune difficulté. Le seul inconvénient de la méthode réside dans la nécessité, pour obtenir de bons rendements, de travailler à très basse température ; cependant, la production inévitable de diphényle (C_6H_5 — C_6H_5) rend la méthode onéreuse. Malgré les difficultés inhérentes à l'emploi massif

de l'éther anhydre, la technique a été industrialisée en 1958 en vue d'obtenir l'acide paratolylborique.

Cette technique industrielle est importante en raison de sa grande généralité.

Propriétés. — Le type le plus simple des arylboriques, l'acide phénylborique, est un réducteur très énergique qui, sous l'influence de réactifs oxydants, se scinde en fragments épars, le Bore apparaissant en fin de réaction sous forme d'acide borique.

Une décomposition hydrolytique intéressante se réalise dans les solutions aqueuses, même diluées, de l'acide phénylborique et de ses sels alcalins :

$$C_6H_5B(OH)_2 + HOH \rightarrow C_6H_6 + B(OH)_3$$

On voit, après quelques semaines à froid, une pellicule de Benzène venir surnager la phase aqueuse constituée par la solution non encore détruite. Cette réaction s'accompagne à l'air d'une oxydation conduisant à la production de Phénol.

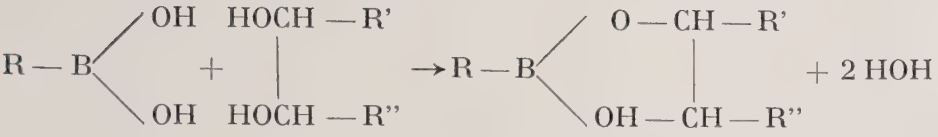
Signalons que l'acide phénylborique perd facilement de l'eau pour donner de l'anhydride phénylborique C_6H_5BO.

Les homologues supérieurs de l'acide phénylborique se comportent de façon semblable ; leur hydrolyse et leur oxydation conduisent aux carbures et phénols correspondants.

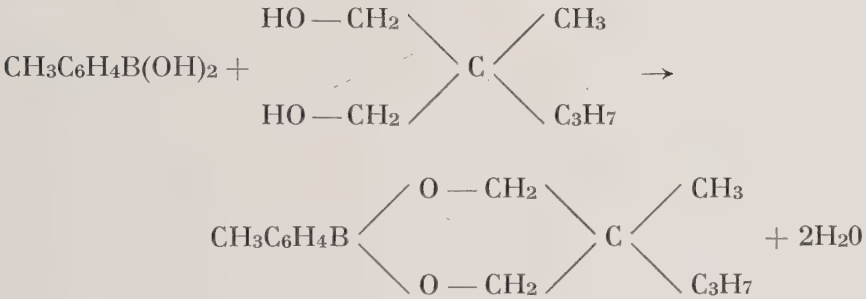
Diverses substitutions n'entravent pas ces processus ; ainsi à partir des acides méthoxyphénylboriques, on voit apparaître dans les produits d'oxydation et d'hydrolyse l'anisol, le gaïacol, etc...

Une propriété fondamentale des acides phénylboriques, acides très faibles, les apparente à l'acide borique lui-même. L'acidité de ces corps est exaltée, comme celle de l'acide borique, par association avec certains polyols et certains sels neutres. Ainsi le dosage volumétrique des acides arylboriques est-il permis dans des conditions satisfaisantes.

L'association des acides arylboriques aux polyols α et β conduit à des combinaisons très stables. Contrairement à toute attente, ces diesters résistent très bien à l'hydrolyse et à l'oxydation. Ils ont une structure de type hétérocyclique, ce sont des dioxaborannes, comportant dans leur cycle un atome de bore :



Ces molécules, dont l'intérêt pharmacologique et thérapeutique a été révélé récemment (26), sont stables. Nous avons particulièrement étudié l'une d'elle le méthyl$_5$ propyl$_5$ p. tolyl$_2$ dioxaborranne$_{123}$ obtenu par condensation de l'acide paratolylborique avec le méthyl$_2$ propyl$_2$ propanediol$_{13}$:



De telles molécules sont à peu près insolubles dans l'eau, mais tout comme les acides arylboriques eux-mêmes, solubles dans l'huile et dans la plupart des solvants organiques.

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES DÉRIVÉS ARYLBORIQUES

L'utilisation du Borax en thérapeutique sédative paraît remonter au Moyen-Age. Et ce fut, sans doute, par l'appellation de « Sel sédatif de Homberg » réservée à l'acide borique, depuis la fin du XVII^e siècle, qu'en 1882, STEWART, LOCKE puis après lui RUSSEL et TAYLOR, MAIRET, CURE, FERE, DIJOUD etc... préconisèrent l'emploi systématique, dans le traitement des épilepsies, de l'acide borique ou du Borax. On peut dire qu'à ce moment là, les effets pharmacologiques de ces deux produits n'avaient jamais été étudiés aux laboratoires.

L'apogée des applications thérapeutiques du Bore se situe à la fin du siècle dernier quand des dérivés minéraux, puis des esters de l'acide borique avec des acides alcools, tels que l'acide citrique ou l'acide tartrique, deviennent, sous l'impulsion de l'Ecole neuropsychiatrique anglaise et de la Salpêtrière, des remèdes usuels dans le traitement des épilepsies. Et des succès réels ont été obtenus surtout dans des cas de résistance ou d'hypersensibilité aux bromures.

La découverte de la phényléthylmalonylurée et de la diphénylhydantoïne restreignit le champ d'application de l'acide borique, de ses sels et de ses esters qui furent ensuite éliminés de l'arsenal anti-épileptique (11). Cependant, en 1928, LOEPER et TURPIN (50), dans une revue fort intéressante, soulignèrent la valeur du Bore, en utilisant le borate de sodium dans la thérapeutique sédative, surtout dans certaines gastralgies.

L'échec fréquent du traitement par le Bore est dû à une cause principale : le Bore minéral (l'ion borique) s'élimine par voie urinaire avec une extraordinaire facilité et à une très grande vitesse, et l'apport permanent de fortes doses est la condition primordiale de son efficacité, surtout dans les maladies chroniques, comme les états épileptiques eux-mêmes. Malgré sa faible toxicité spécifique (11, 25), ce sur-dosage constitue une fatigue rénale grave, amenant une intoxication chronique appelée le borisme. Ce dernier marqua le déclin de la thérapeutique borée, comme le bromisme celle de la médicamentation bromée, dès l'apparition du phénobarbital. Cependant bien des psychiatres continuèrent à employer le Bore, à petites doses, comme auxiliaire du phéno-barbital dans des cas résistants et difficiles. L'intérêt de cette association fut souligné par divers auteurs dont Pierre MARIE, CROUZON, BOUTTIER, VOIVENEL (51). Ainsi la large expérimentation borique, en neuropsychiatrie, subit un demi-échec. Cependant, cela n'est pas dû à l'inefficacité de l'élément Bore, mais aux propriétés physico-chimiques de l'anion borique très diffusible et s'éliminant d'une façon trop prompte.

L'étude du métabolisme du bore suggèrerait de rechercher ainsi des combinaisons de cet élément permettant une fixation plus aisée au niveau des plages réceptives, le Bore apporté à l'organisme, non sous forme d'ion minéral simple, trop diffusible, mais sous forme d'ion organique plus volumineux, plus apte à pénétrer dans la cellule nerveuse.

Le Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, a confronté, depuis 1942, les trois états chimiques du Bore, engagés dans des combinaisons de propriétés physico-chimiques bien différentes, et, étudie comparativement les effets de l'acide borique (Bore minéral entièrement ionisable sous forme d'ion borique), des borotartrates alcalins (Bore organique facilement saponifiable en ion borique), et des dérivés organoboriques dans lesquels le Bore est entièrement dissimulé à ces réactifs minéraux habituels (11), tels que le phénylborate de sodium qui a été synthétisé par MICHAELIS et BECKER.

Un très grand nombre de molécules nouvelles, dans le domaine des organoboriques, a ainsi révélé leur grand intérêt biologique.

En biologie végétale, les acides phénylborique et α-naphtylborique ont conduit, dès 1949, F. CAUJOLLE et G. BERGAL (4, 13) à des observations fructueuses ; ces auteurs ont ainsi ouvert une voie dont l'intérêt a été confirmé et étendu ultérieurement par Barbara HACCIUS (46) et TORSSELL K. (64).

En pharmacodynamie, la valeur des arylboriques a d'abord été reconnue pour l'acide phénylborique. Dès 1947, F. CAUJOLLE et ses collaborateurs ont remarqué l'influence généralement favorisante de l'acide phénylborique sur les propriétés des divers hypnotiques (15, 20, 21, 22, 24) antiépileptiques (12, 26, 27, 28), anesthésiques locaux (16, 19), analgésiques centraux (17, 18), etc...

A la suite de longues et persévérantes recherches, les inconvénients que pouvait offrir l'acide phénylborique ont été surmontés, grâce au recours, préconisé par F. CAUJOLLE, à des molécules ne libérant que des produits de métabolisme moins toxiques. Cette généralisation des travaux initiaux, réalisée surtout en collaboration avec R. GOUT et Y. GOUT - TARBOURIECH, a permis d'explorer l'activité pharmacodynamique de nombreux acides arylboriques (12 à 28). :

a. orthotolylborique,
a. paratolylborique,
a. orthoanisylborique,
a. paraanisylborique.

Des travaux systématiques ont montré que certains diesters de ces acides, de structure dioxaborannique, avaient la valeur d'ataraxiques ou de tranquilisants et présentaient le très grand mérite, aux doses utiles, d'offrir à la fois une très faible toxicité et une action thérapeutique fort douce. Ces composés, dont les propriétés pharmacodynamiques ont été signalées pour la première fois par F. CAUJOLLE, R. GOUT et Y. GOUT-TARBOURIECH (23), constituent une classe nouvelle de médicaments sédatifs, d'un maniement commode et sûr. Ces dérivés, retenus en thérapeutique comme tranquillisants, sont aussi des antiépileptiques légers, mais capables d'intervenir utilement dans certains cas, où les chimiothérapies habituelles (phényl barbituriques, diphénylhydantoïnes, etc.) sont en échec (12, 14, 20, 21, 24. 26).

L'étude des dérivés organo-boriques en thérapeutique neurologique a été abordée en 1961 par JAKIMOWSKA (48) ; cette étude paraît destinée à d'amples développements.

Il nous a paru intéressant de contribuer à élucider le mécanisme d'action des arylboriques, parce que ces substances sont des tranquillisants nets dont l'action a été mise en évidence de façon multiple et en particulier au moyen de cages à comportement (23), tout en ne présentant pas d'action hypnotique propre, — ce qui est essentiel au point de vue des applications thérapeutiques.

TROISIÈME PARTIE

Influences de l'acide borique et des dérivés arylboriques sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc

En raison du nombre élevé de dérivés arylboriques utilisés ou utilisables en pharmacodynamie, — en raison aussi des difficultés d'exécution que comporte la méthode d'exploration que nous avons choisie, il ne pouvait être permis d'entreprendre une étude systématique de tous les dérivés arylboriques déjà signalés.

Nous avons dû nous limiter à quelques molécules typiques, dans la mesure où les conditions même de préparation de ces molécules nous permettaient de les atteindre.

Nous avons, à titre de référence, entrepris tout d'abord l'étude de l'acide borique, lui-même. Des résultats de cette étude, nous n'espérions rien de particulièrement probant, en raison même des caractères physicochimiques (grande hydrosolubilité) de cette substance. Puis, nous avons étudié :

A. — L'acide paratolylborique (P.T.B.).
B. — L'acide orthoanisylborique (O.A.B.).
C. — Le diester phénylborique du phénoxypropanediol (E.P.B.).
D. — Le p. tolylborate de méthylpropylpropanediol (RC 813).
E. — Le diester p. tolylborique du pentaérythritol (E.T.E.).
F. — Le diester p. tolylborique de l'éthylnitropropanediol (E.T.N.).
G. — L'ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol (E.P.C.).

CHAPITRE PREMIER

INFLUENCES DE L'ACIDE BORIQUE SUR LES PHÉNOMÈNES TENSIONNELS ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC

L'acide borique est mis en solution aqueuse à 5% dans du sérum physiologique et est administré par voie intraveineuse.

Nos essais ont porté sur 8 Lapins et à des doses allant de 100 à 250 mg/kg.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

L'acide borique seul ne semble pas avoir une action nette sur la pression artérielle des Lapins. Remarquons que même à doses relativement élevées, l'acide borique pour le Lapin n'offre qu'une toxicité immédiate très réduite.

Nous observons qu'il y a peu de changements dans les manifestations respiratoires.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'electrochoc.

Dans la majorité des cas (6 fois sur 8), l'acide borique ne paraît pas avoir d'influence sur les réactions cardiovasculaires de l'électrochoc (graphique n° 3). Dans deux cas singuliers, nous notons des particularités importantes :

1° à la dose de 110 mg/kg, les électrochocs répétés ont provoqué la mort de l'animal (1 cas) (graphique n° 4).

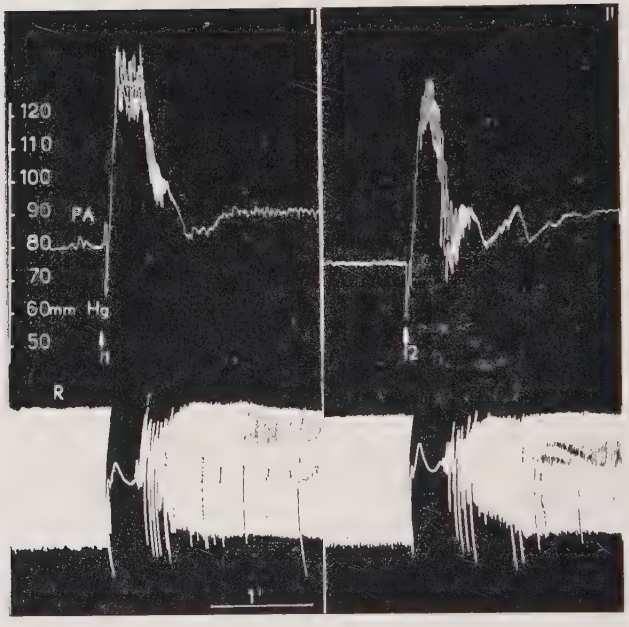
A la chute tensionnelle s'ajoute l'effondrement respiratoire.

2° à fortes doses ($\geqslant$ 200 mg/kg) l'acide borique peut très profondément perturber les réactions cardiovasculaires de l'électrochoc : l'hypertension est éclipsée par une forte hypotension (1 cas) (graphique n° 5).

Ces accidents révèlent bien le point d'impact de l'acide borique : indiscutablement central.

GRAPHIQUE N° 3

(Acide borique)



Lapin n° 221 — o♂ — 1,95 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc test (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3'')

Les manifestations cardiovasculaires et pulmonaires après l'électrochoc sont de type normal pour la plupart des lapins.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 250 mg/kg d'acide borique.

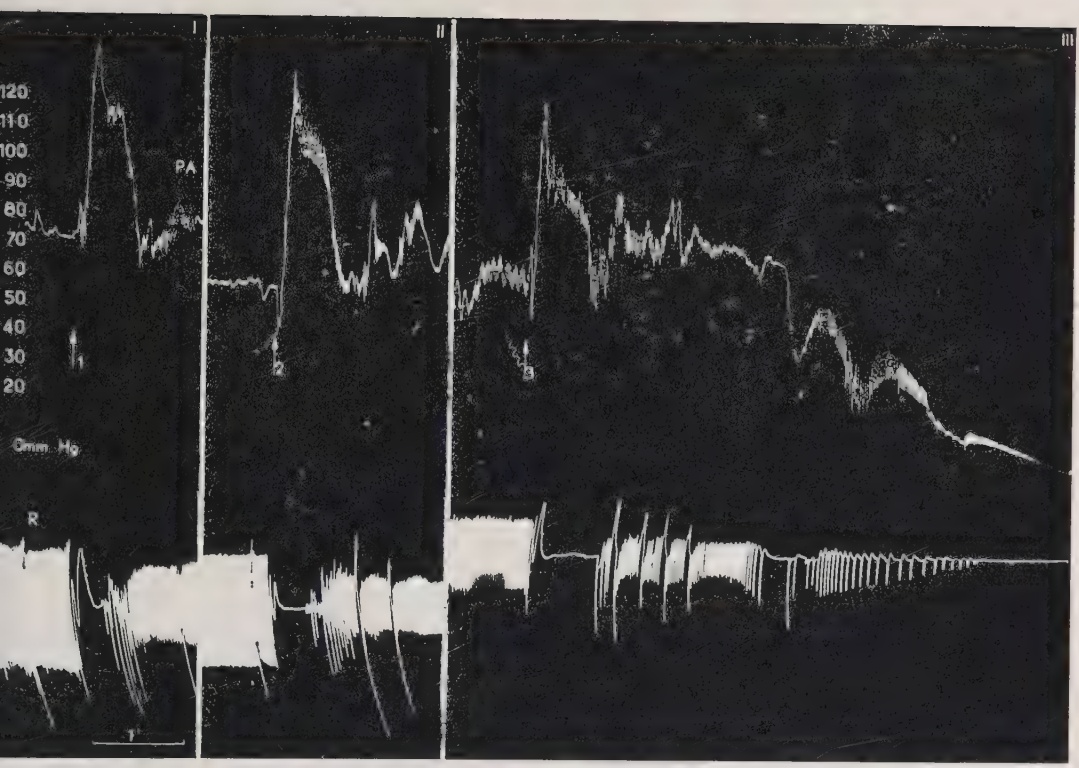
En II : Electrochoc de même intensité qu'en I, 20 minutes après l'injection du produit.

L'acide borique ne semble pas avoir d'effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires du choc électrique : les phases hypotensives et hypertensives sont presque inchangées ; il en est de même de l'apnée provoquée par l'électrochoc.

Ces réactions sont typiques de celles que l'on observe le plus fréquemment avec l'acide borique, aux doses utilisées.

GRAPHIQUE N° 4

(Acide borique)



Lapin n° 213 — o♂ — 2,67 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc test (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Absence de la phase hypotensive, forte réponse hypertensive.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 110 mg/kg d'acide borique.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I. Apparition d'une phase hypotensive nette, la phase hypertensive est similaire à celle observée en I, mais la phase hypertensive secondaire est beaucoup plus accentuée.

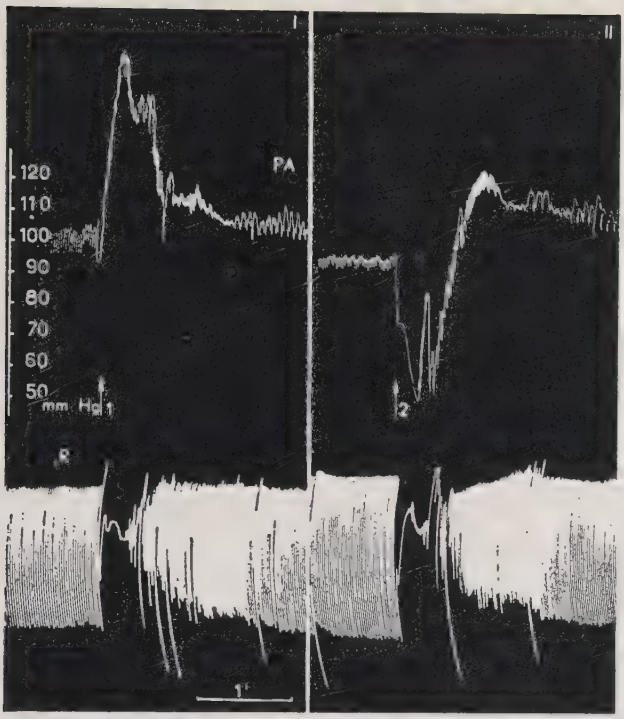
En III : Electrochoc de même intensité qu'en I, 40 minutes après l'injection d'acide borique.

La réponse cardiovasculaire est presque identique à celle observée précédemment, mais après la phase hypertensive secondaire, la pression artérielle tombe brusquement et détermine la mort, — auparavant, on observe deux reprises tensionnelles qui semblent dues à des décharges d'adrénaline.

L'apnée provoquée par l'électrochoc, après l'injection d'acide borique (II), est légèrement plus longue que celle observée à l'électrochoc test. D'ailleurs, la reprise respiratoire se fait plus difficilement, l'amplitude respiratoire reste faible et l'animal répond par des hyperpnées. En III l'accident respiratoire provoqué par l'électrochoc est très accentué, l'apnée est deux fois plus longue que dans l'électrochoc test. Le régime respiratoire demeure précaire, on observe des apnées transitoires avec des reprises respiratoires d'amplitude réduite. Mais à la fin, le rythme respiratoire devient de plus en plus lent, l'amplitude de plus en plus petite, avant la mort de l'animal.

GRAPHIQUE N° 5

(Acide borique)



Lapin n° 219 — o♂ — 2,25 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")

La réponse cardiovasculaire et pulmonaire du lapin à l'électrochoc est normale. Elle correspond bien aux manifestations cardiovasculaires et pulmonaires types de la plupart des lapins.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 220 mg/kg d'acide borique.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I : la phase hypotensive qui était presque inexistante en I, est fortement accentuée : la baisse de la pression artérielle atteint jusqu'à 50 mm de Hg, et dure plus de 40 secondes, alors que la phase hypertensive est faible, n'atteignant même pas la moitié de celle de l'électrochoc type.

Remarquons en outre que l'apnée est plus longue.

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

L'acide borique n'a pas d'action sur la durée de la crise tonique. Il semble cependant diminuer légèrement l'intensité et la durée des agitations cloniques.

Le graphique n° 4 illustre la première anomalie que nous avons signalée précédemment. En effet, 20 minutes aprés l'injection intraveineuse de 110 mg/kg d'acide borique, l'électrochoc fait apparaître une phase hypotensive de courte durée, certes, mais qui n'existait pas à l'électrochoc test. La première phase hypertensive est similaire à celle observée en I mais la phase hypertensive secon daire est beaucoup plus accentuée (II). Un deuxième électrochoc, administré 40 minutes après l'acide borique, détermine une réponse cardiovasculaire presque identique à celle observée antérieurement, mais à la suite de l'hypertension secondaire, la pression artérielle tombe progressivement jusqu'à la mort de l'animal, avec toutefois deux poussées tensionnelles qui semblent être dues à des décharges d'adrénaline. La sensibilisation à l'électrochoc, sous l'influence de l'acide borique, se lit aussi au niveau de la respiration : l'apnée est déjà plus longue au premier choc et la reprise respiratoire assez difficile ; au deuxième choc, l'apnée a duré deux fois plus de temps ; la respiration reprend péniblement avec des hyperpnées et apnées intercallées avec quelques mouvements respiratoires d'amplitude de plus en plus petite.

Le graphique n° 5 offre des réponses cardiovasculaires à l'électrochoc manifestement perturbées ; alors qu'au choc test (1) la phase hypotensive est inexistante et l'hypertension considérable, 20 minutes après l'injection de 220 mg/kg d'acide borique, le courant transcrânien détermine une très forte hypotension (50 mm de Hg) et de longue durée (40 secondes). L'hypertension qui s'ensuit est faible, mais durable. Il n'y a pas inversion vraie, mais apparence d'inversion tant l'importance des deux phases successives se trouve renversée : sur le plan tensionnel, ce renversement des importances relatives de la phase hypotensive et de la phase hypertensive est spectaculaire.

On remarquera que le maximum des perturbations respiratoires est simultané à la phase hypotensive ; cette observation démontre bien l'indépendance des deux réactions (cf. 1re Partie, Chap. III, B).

CHAPITRE II

INFLUENCE DES DÉRIVÉS ARYLBORIQUES SUR LES PHÉNOMÈNES TENSIONNELS ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC

A. — Acide paratolylborique (P.T.B.)

L'acide paratolylborique (P.T.B.) est mis en solution aqueuse à 2% à la faveur de l'hydroxyde de sodium. La solution est ajustée au pH optimal de 10 au moyen de l'acide chlorhydrique dilué. Il est administré par voie intraveineuse, à des doses allant de 10 à 80 mg/kg. Nos essais ont porté sur 10 animaux.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

L'acide paratolylborique, aux doses de 10 à 30 mg/kg, provoque une chute brusque de pression à l'instant qui suit l'injection. Le niveau tensionnel s'élève ensuite, mais cependant, la pression reste légèrement inférieure à la normale. Il n'y a pas de modifications respiratoires appréciables.

A la dose de 50 mg/kg, le produit devient nettement hypotenseur. L'amplitude respiratoire diminue et il se manifeste une tendance à l'apnée. Des injections répétées peuvent amener la mort de l'animal.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

Les réactions hypertensives sont nettement diminuées. La phase hypotensive est accentuée quand les injections sont répétées.

L'apnée devient plus longue. Cinq fois sur dix, la phase hypertensive disparaît complètement : une nette (et parfois très importante) hypotension se produit, — la tension ne remontant que lentement vers son niveau primitif.

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

Le P.T.B., aux doses de 10 à 20 mg/kg, ne semble pas avoir une action nette sur les manifestations motrices du choc électrique. Mais, fait important, à la dose de 50 mg/kg, les crises toniques et cloniques sont supprimées.

Sur le graphique n° 6, on observe que l'électrochoc déclenché après une injection intraveineuse de 10 mg/kg de P.T.B. fait apparaître une nette diminution de la phase hypertensive, l'hypotension est de même importance qu'en I (II). Les manifestations respiratoires ne subissent pas de grands changements.

En III, sous l'influence d'un électrochoc appliqué après une deuxième injection intraveineuse de 20 mg/kg de P.T.B., la phase hypertensive ne s'établit pas brusquement, mais d'une façon plus progressive et demeure atténuée.

En IV, après une deuxième administration de 20 mg/kg de P.T.B., le choc électrique provoque une chute de la pression artérielle, avec tentatives de remontée sans atteindre le niveau initial. La phase hypertensive a disparu. Les réactions respiratoires se manifestent par une apnée plus longue. Le P.T.B. a inversé les réactions cardiovasculaires du Lapin à l'électrochoc, comme il a été remarqué dans cinq cas étudiés sur dix.

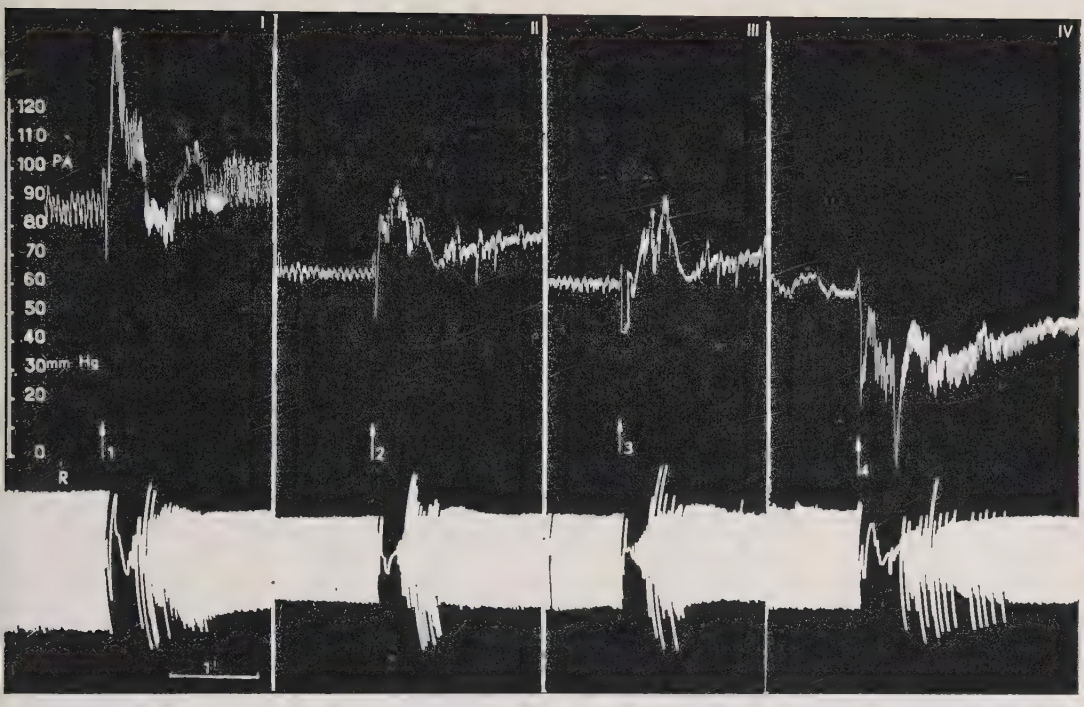
B. — **Acide orthoanisylborique** (O.A.B.)

L'acide orthoanisylborique est mis en solution aqueuse à 1 %, à la faveur de l'hydroxyde de sodium. La solution est ajustée au pH 9, au moyen de l'acide chlorhydrique dilué. L'administration du produit est faite par la voie intraveineuse.

Nos essais ont porté sur 6 animaux et avec des doses de 10 à 70 mg/kg.

GRAPHIQUE N° 6

(Acide paratolylborique)



Lapin n° 239 — o♂ — 2,82 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

EN I : Electrochoc (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3'')
Hypotension très fugace, hypertension nette (65 mm de Hg)
Hypertension secondaire d'assez longue durée.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 10 mg/kg d'acide paratolylborique.

En II : Electrochoc de même intensité, 20 minutes après l'injection de P.T.B. : la phase hypotensive fugace persiste mais la phase hypertensive est fortement diminuée (30 mm de Hg).

Entre II et III : Injection intraveineuse de 20 mg/kg de P.T.B., 15 minutes après le deuxième électrochoc.

En III : Electrochoc de même intensité, 20 minutes après la deuxième injection de 20 mg/kg de P.T.B. : la réponse est presque identique à celle observée en II.

Entre III et IV : Injection intraveineuse de 20 mg/kg de P.T.B.

En IV : Electrochoc de même intensité, 20 minutes après la troisième injection de P.T.B. : très forte hypotension (60 mm de Hg) de très longue durée : la pression remonte doucement, la bradycardie est observée, l'apnée provoquée par le quatrième électrochoc est plus longue que celle observée dans les électrochocs précédents.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

L'O.A.B. détermine une hypotension et une diminution de l'amplitude respiratoire. Des injections répétées de ce dérivé arylborique sont fatales pour les lapins.

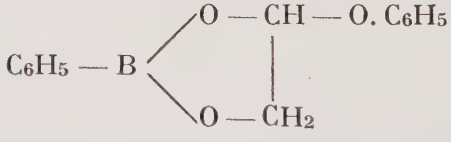
Effets sur les réponses cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

L'O.A.B., à partir de la dose de 10 mg/kg, déprime la phase hypertensive provoquée par l'électrochoc, tandis que la réponse apnéique n'a pas changé (graphique n° 7).

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

Dans la phase tonique, sous l'influence de l'O.A.B., l'animal s'étire et s'immobilise, mais ne se contracte pas de tous ses membres comme au moment de l'électrochoc-contrôle ; et dans la phase clonique, il y a seulement de faibles agitations des pattes. On peut considérer que dans la généralité des cas, les réactions motrices sont maintenues, mais atténuées.

C. — **Diester phénylborique du phénoxypropanediol** (E.P.B.)



Le diester phénylborique du phenoxypropanediol est mis en solution aqueuse à 1 % à la faveur de l'hydroxyde de sodium ; la solution est ajustée à pH 9,3, grâce à l'acide chlorhydrique dilué. L'injection est faite par voie intraveineuse.

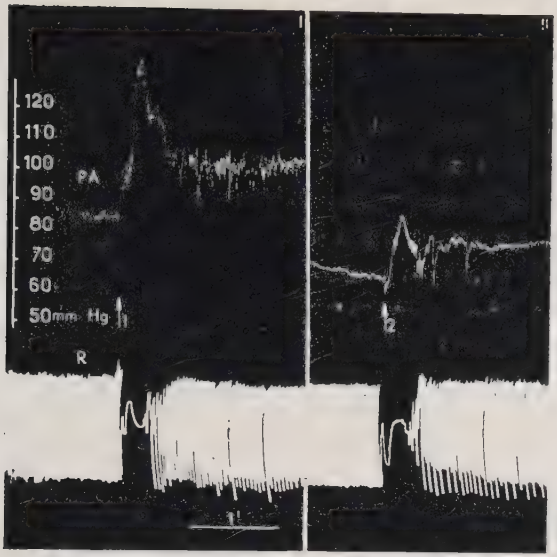
Nos essais ont porté sur 8 animaux ; des doses allant de 5 à 30 mg/kg ont été étudiées.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

L'E.P.B. à faibles doses n'a pas d'action caractéristique sur la pression artérielle et sur la respiration.

GRAPHIQUE N° 7

(Acide orthoanisylborique)



Lapin n° 241 — o — 2,95 kg.
+

De haut en bas :
Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc test (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Les manifestations cardiovasculaires et respiratoires sont de type normal.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 10 mg/kg d'une solution à 1% d'acide orthoanisylborique.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I, à 20 minutes de l'injection.
La phase hypertensive est fortement déprimée en intensité.
L'apnée paraît plus longue.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

Aux doses de 5 à 10 mg/kg, l'E.P.B. diminue les phases hypertensives et les supprime si les injections sont répétées ; à ce stade, les phases hypotensives sont accentuées. Il y a inversion d'effets.

Les électrochocs appliqués sur des animaux traités par ce dérivé arylborique, risquent de provoquer la mort : l'hypotension provoquée est très forte, l'animal, après de rares réactions isolées, peut subir un effondrement tensionnel rapide et définitif.

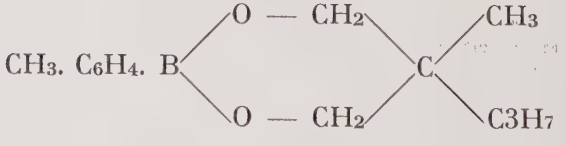
Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

La crise tonique n'est pas modifiée ; la phase clonique disparaît, seuls apparaissent de petits mouvements incoordonnés des pattes.

Le graphique n° 8 montre toutes les étapes intermédiaires de l'inversion des réponses cardiovasculaires à l'électrochoc par les injections intraveineuses d'E.P.B. A l'électrochoc test (I), l'animal répond par une hypotension et une hypertension types généralement observées à tous les électrochocs. En II, après une injection de 5 mg/kg, l'hypertension est plus faible. En III, nous assistons au point du revirement de la réponse de l'animal et une deuxième injection de 10 mg/kg d'E.P.B. a fini par accentuer la phase hypotensive et supprime presque totalement la phase hypertensive.

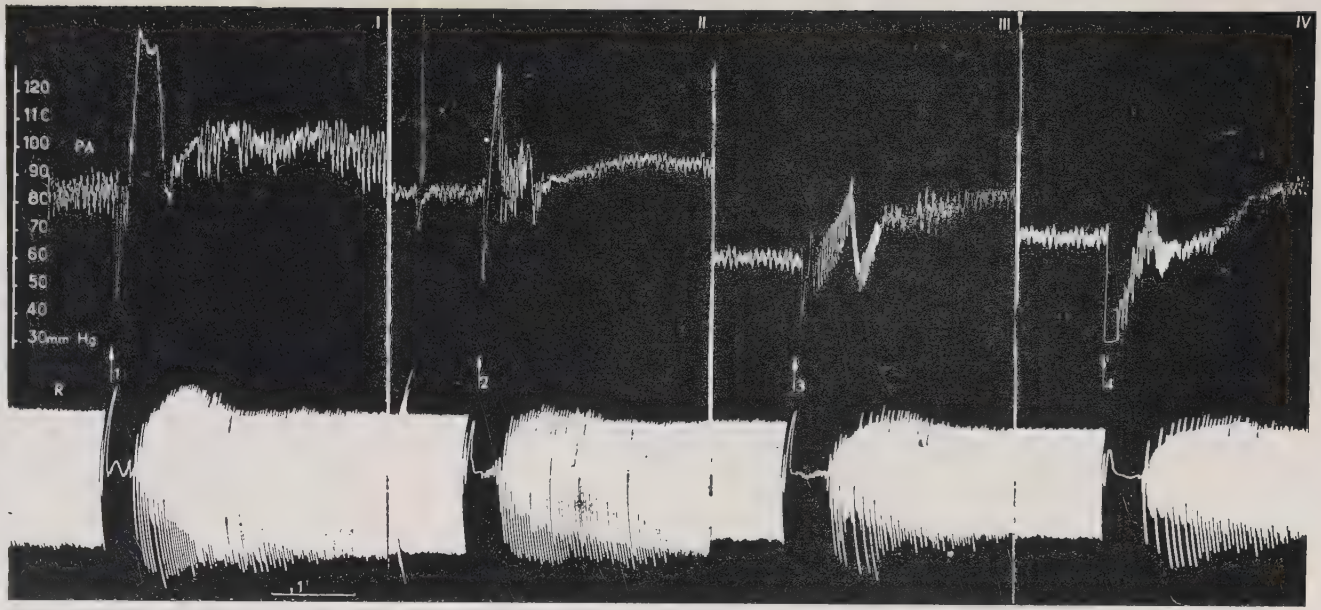
Le graphique n° 9 montre l'effet nocif d'association E.P.B.-électrochoc : en effet, après l'injection intraveineuse de 10 mg/kg, l'électrochoc provoque une chute de tension qui amène la mort de l'animal.

D. — **p. Tolyborate de méthylpropylpropane diol**
(RC 813)



Comme tous les dérivés arylboriques que nous avons étudiés, la solution du p. Tolylborate de méthylpropylpropane diol est préparée à froid et extemporanément, pour chaque expérience.

(Diester phénylborique du phénoxypropanediol)
(E. P. B.)



Lapin n° 248 — o — 2,98 kg.
+

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .. (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Hypotension fugace (35 mm de Hg).
Hypertension (65 mm de Hg), hypertension secondaire discrète et de longue durée.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 5 mg/kg de diesterphénylborique du phénoxypropanediol (E.P.B.).

En II : Electrochoc de même intensité, 20 minutes après l'injection de E.P.B.

L'hypotension est la même mais l'hypertension primaire est légèrement diminuée (45 mm de Hg), l'hypertension secondaire est très discrète.

Entre II et III : Arrêt de 195 minutes.

En III : Electrochoc de même intensité. L'hypertension est fortement diminuée.

Entre III et IV : Injection intraveineuse de 10 mg/kg de E.P.B.

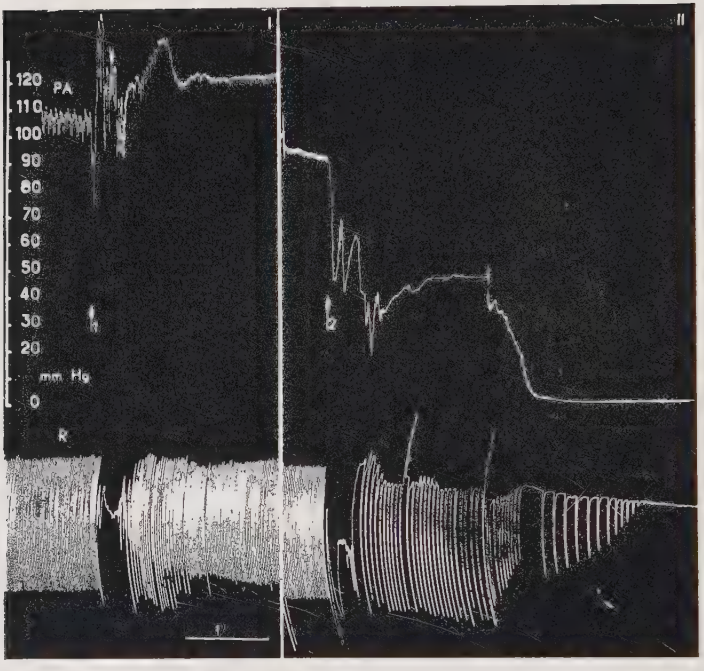
En IV : Electrochoc de même intensité à 20 minutes de la deuxième injection de E.P.B.

La phase hypotensive est de longue durée, avec bref arrêt cardiaque, la remontée tensionnelle est progressive.

L'arrêt respiratoire paraît légèrement plus long à partir du troisième électrochoc, c'est-à-dire au moment où la réponse hypertensive de l'animal est affaiblie.

GRAPHIQUE N° 9

(Diester phénylborique du phénoxypropanediol)
(E. P. B.)



Lapin n° 242 — o♂ — 2,13 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc (I = 5 ; d = 0,5 ; F = 30 ; D = 3")
Hypotension nette (30 mm de Hg) mais fugace.
Hypertension moyenne (40 mm de Hg) avec une hypertension secondaire forte et de longue durée.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 10 mg/kg de E.P.B.

En II : Electrochoc de même intensité, 20 minutes après l'injection de E.P.B.
Chute brusque de pression avec deux poussées tensionnelles qui sont dues peut-être à la décharge d'adrénaline, mais la pression artérielle retombe de nouveau et baisse jusqu'à la mort de l'animal, — la syncope cardiaque précédant la syncope respiratoire.

Le RC 813 est mis en solution aqueuse à 2% à la faveur de l'hydroxyde de sodium ; la solution est ajustée au pH de 8,5, au moyen d'acide chlorhydrique dilué. La solution est administrée par voie intraveineuse.

Les essais ont porté sur 15 animaux et les doses variant de 10 à 100 mg/kg.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

Pour toute dose comprise entre 10 mg/kg et 50 mg/kg, le RC 813 n'a pas d'action apparente (5 sujets sur 15).

Nous observons, à la dose de 100 mg/kg, une rapide et forte chute de pression avec quelques tentatives de remontée, de sorte que la courbe tensionnelle présente quelques ondulations. Deux à trois minutes après l'injection, la pression remonte doucement, sans atteindre toutefois le niveau normal initial. L'amplitude respiratoire diminue légèrement (8 sujets sur 15).

Dans un cas unique, la dose de 100 mg/kg a été fatale pour le lapin : chute brusque de pression, décharge d'adrénaline, bradycardie. Il y a une forte atteinte de l'amplitude respiratoire : polypnée et apnée.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

Jusqu'à 20 mg/kg le 813 n'apporte pas de modifications sur les réponses cardiovasculaires et pulmonaires provoquées par l'électrochoc (graphique n° 10).

A partir de 30 mg/kg, l'apnée est légèrement raccourcie (graphique n° 11).

A 70 mg/kg, la phase hypertensive est amoindrie, mais plus durable, tandis que l'apnée est fortement raccourcie.

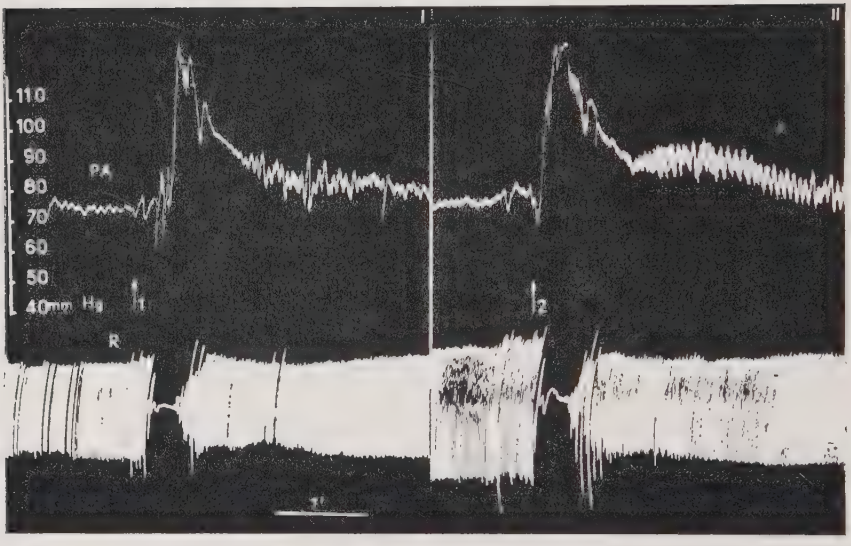
A 100 mg/kg, il se produit une forte baisse de l'hypertension et l'apnée a complètement disparu (graphique n° 12).

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

Jusqu'à la dose de 30 mg/kg, les modifications motrices provoquées par le RC 813 sont peu appréciables. Pour des doses plus fortes, à partir de 50 mg/kg, les crises toniques sont fortement

Graphique N° 10

(p. tolylborate de méthylpropylpropanediol)
(RC 813)



Lapin n° 201 — o↗ — 2,36 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

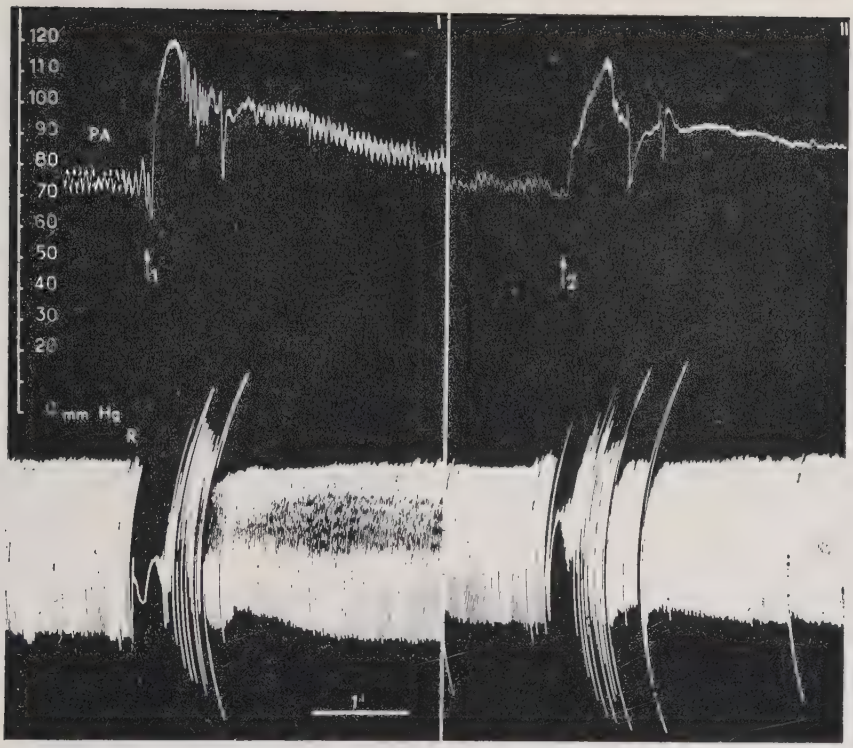
En I : Electrochoc (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Les manifestations cardiovasculaires et respiratoires sont de type normal comme pour la plupart des animaux étudiés.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 10 mg/kg de 813 à 1 %.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I, 20 minutes après l'injection.
Le RC 813 n'a pas d'action notable sur les perturbations tensionnelles provoquées par l'électrochoc. Il en est de même pour les réactions pulmonaires du choc électrique.

GRAPHIQUE N° 11

(p. tolylborate de méthylpropylpropanediol)
(RC 813)



Lapin n° 203 — o♂ — 3,25 kg.

Ce haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

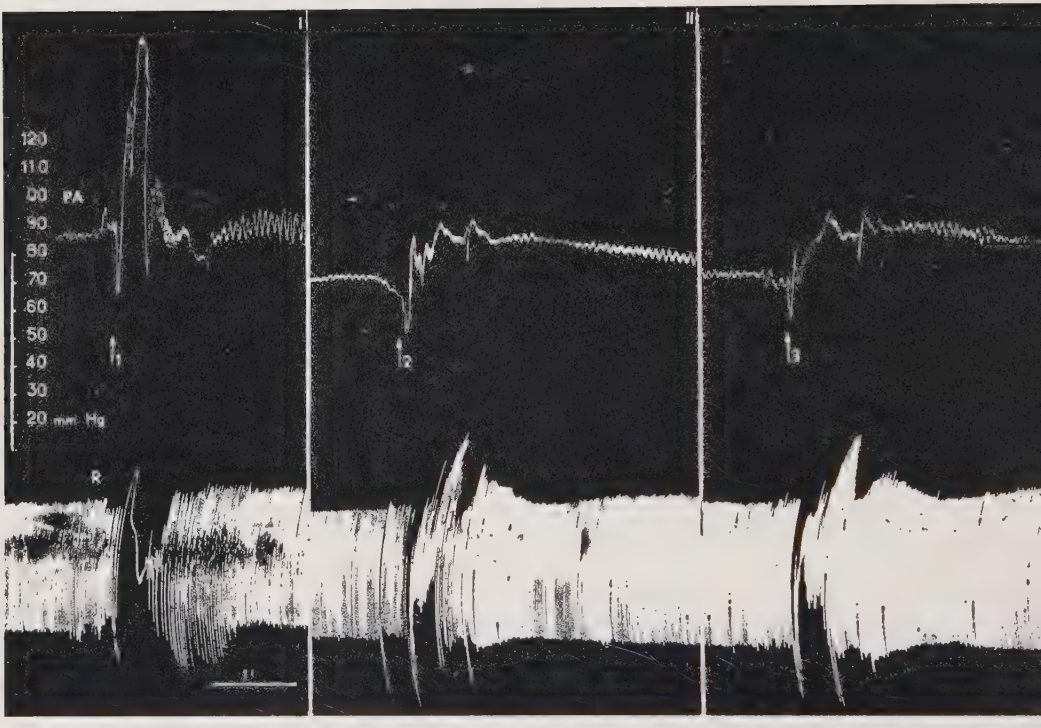
En I : Electrochoc test (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Les manifestations cardiovasculaires et respiratoires sont de caractère normal chez la plupart des lapins.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 30 mg/kg de 813 à 1%.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I.
Le RC 813 n'a pas d'effet notable sur la réaction tensionnelle de l'électrochoc. L'apnée devient moins importante que celle de l'électrochoc test.

GRAPHIQUE N° 12

(p. tolylborate de méthylpropylpropanediol)
(RC 813)



Lapin n° 209 — o♂ — 3,15 kg.

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc test (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Les manifestations cardiovasculaires et pulmonaires sont du type normal pour la plupart des lapins.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 100 mg/kg de 813 en solution à 2%.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I, 20 minutes après l'injection du produit.
La réaction hypotensive provoquée par l'électrochoc est restée la même, mais l'hypertension est fortement diminuée et l'apnée est presque abolie.

En III : Electrochoc de même intensité qu'en I, 40 minutes après l'injection de 813.
Mêmes remarques au point de vue cardiovasculaire et respiratoire.

amoindries ou supprimées et les crises cloniques sont remplacées par quelques faibles agitations des pattes.

E. — **Diester p. Tolylborique du Pentaérythritol** (E.T.E.)

Le diester p. tolylborique du pentaérythritol n'a pu être mis en solution aqueuse, mais en solution à 1 %, dans l'huile d'olive neutralisée ; il a été administré en injection intrapéritonéale. Nos essais, avec des doses de 50 à 100 mg/kg, ont porté sur 6 animaux.

Il n'a présenté aucune influence ni sur les réactions cardiovasculaires, ni sur les réactions respiratoires, ni sur les réactions motrices de l'électrochoc.

On ne saurait être surpris de ce silence pharmacodynamique : il convient en effet de tenir compte de la nature du véhicule utilisé, celui-ci lipidique ne peut assurer un transport, donc une absorption du E.T.E. par les plages réceptives en des délais rapides. Or nos expériences, accomplies sur des animaux vigils, restreignent fatalement la durée de nos essais.

Nous nous abstenons donc de conclure du silence des réponses obtenues à la neutralité pharmacodynamique du E.T.E. : l'expérimentation est à reprendre avec un véhicule autre que l'huile d'olive, et les résultats de ces essais seuls permettent une conclusion objective.

F. — **Diester p. tolylborique de l'éthylnitropropanediol** (E.T.N.)

Le diester p. tolylborique de l'éthylnitropropanediol est mis en solution aqueuse à 1 % à la faveur de l'hydroxyde de sodium. La solution est ajustée au pH optimal de 7 au moyen d'acide chlorhydrique dilué. L'administration est faite par voie intraveineuse.

Nos essais ont porté sur 9 animaux et les doses de 20 à 100 mg/kg ont été étudiées.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

Nous observons que l'E.T.N. n'a pas d'action spectaculaire, sinon une chute de pression avec un retour rapide à la normale, à l'instant qui suit l'injection.

A partir de la dose de 50 mg/kg, il devient légèrement hypotenseur.

La dose de 100 mg/kg est fatale pour les lapins : l'injection provoque une chute de tension avec diminution de l'amplitude respiratoire, puis de fortes poussées tensionnelles, s'effectuant simultanément avec des apnées, s'intercalent avec des chutes de pression et reprises respiratoires.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

Des doses inférieures à 50 mg/kg de E.T.N. ne provoquent pas de modifications dans les réponses cardiovasculaires de l'électrochoc.

La dose de 70 mg/kg déprime l'hypertension et paraît accentuer l'hypotension. L'apnée paraît un peu plus longue.

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

Jusqu'à la dose de 30 mg/kg, les modifications des réponses motrices sont faibles et variables. A partir de la dose de 50 mg/kg l'E.T.N. diminue légèrement la phase tonique et supprime le plus souvent les agitations cloniques.

G. — **Ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol** (E.P.C.)

L'ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol est mis en solution aqueuse à 1 % à la faveur de l'hydroxyde de sodium. La solution est ajustée au pH optimal de 7 grâce à l'acide chlorhydrique dilué. Il est administré par la voie intraveineuse.

Les doses de 20 à 70 mg/kg ont été étudiées et nos essais ont porté sur 6 lapins.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

Jusqu'à la dose de 50 mg/kg, l'E.P.C. n'a pas d'action nette ni sur la pression artérielle, ni sur la respiration.

A 70 mg/kg, il est hypotenseur.

Des administrations répétées des doses supérieures à 50 mg/kg de ce produit peuvent provoquer la mort de l'animal.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

L'E.P.C. modifie les réponses cardiovasculaires de l'électrochoc de deux manières différentes :

1° sur des animaux qui répondent à l'électrochoc de contrôle par une forte hypotension et une faible hypertension, il supprime l'hypotension et accuse l'hypertension qui devient de plus en plus forte (2 cas) ;

2° dans le cas contraire, lorsque l'électrochoc témoin donne une forte hypertension, l'E.P.C. la déprime (4 cas).

Il y a ici une tendance à l'antagonisme curieusement équilibrée.

On n'observe aucune influence sur les effets respiratoires.

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

L'E.P.C. ne semble pas avoir une grande influence sur les réactions motrices provoquées par l'électrochoc, sinon une diminution irrégulière de la phase clonique.

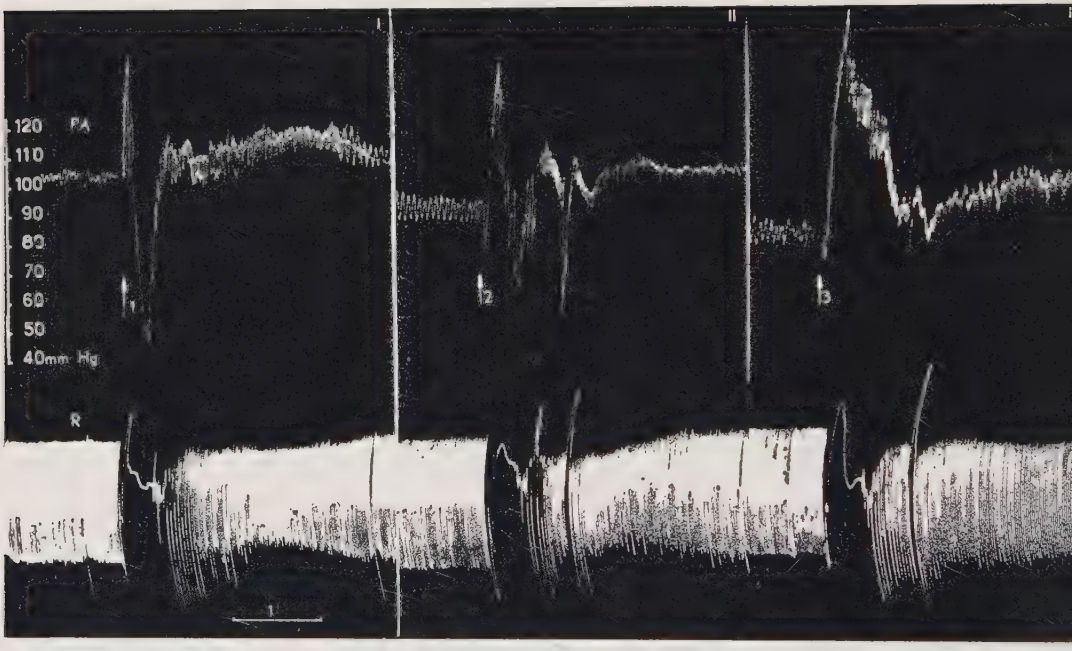
Considérons le graphique n° 13 : après l'injection de 20 mg/kg d'E.P.C. à 1 %, l'électrochoc provoqué (en II) sur l'animal accuse une forte hypertension comparativement au choc électrique initial (en I) où la phase hypotensive est très importante par rapport à la phase hypertensive : les réactions tensionnelles sont renversées.

En III, le deuxième électrochoc appliqué 40 minutes après l'injection montre que l'inversion est complète : l'hypotension est abolie et l'hypertension est importante.

Les phénomènes respiratoires ne subissent pas de modifications au cours du choc électrique, sous l'influence de l'E.P.C.

GRAPHIQUE N° 13

(ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol)
(E. P. C.)



Lapin n° 260 — o — 2,11 kg.
+

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite .... (PA)
Pression intratrachéale ..... (R)

En I : Electrochoc test (I = 5 ; d = 0,8 ; F = 30 ; D = 3")
Très forte hypotension (60 mm de Hg), de longue durée (20 secondes).
La phase hypertensive est faible.

Entre I et II : Injection intraveineuse de 20 mg/kg d'ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol.

En II : Electrochoc de même intensité qu'en I, 20 minutes après l'injection d'E.P.C.
L'hypotension est discrète, la phase hypertensive est fortement accentuée.

En III : Electrochoc de même intensité qu'en I, 40 minutes après l'injection d'E.P.C.
La phase hypotensive est presque inexistante tandis que la phase hypertensive est très fortement accentuée (75 mm de Hg) et de très longue durée (60 secondes).

CHAPITRE III

INFLUENCES DU SEL DE SODIUM DU PENTOBARBITAL SUR LES PHÉNOMÈNES TENSIONNELS ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC

Afin de réaliser un point de comparaison entre l'acide borique, les dérivés organoboriques et divers agents sédatifs dont les effets sur l'électrochoc du lapin ont été étudiés (56), nous avons procédé à l'étude du sel de sodium du Pentobarbital.

Le pentobarbital sodique est mis en solution aqueuse de 50 mg-cc dans du sérum physiologique et administré en injection intraveineuse.

Effets sur la pression carotidienne et la respiration.

A partir de la dose de 20 mg/kg, le produit provoque souvent une chute brusque de pression, l'apnée et la mort de l'animal.

Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc.

Le pentobarbital sodique agit sur l'hypotension en diminuant légèrement son intensité et sur l'hypertension en provoquant une forte diminution de son importance et de sa durée.

Dans la plupart des cas, les électrochocs sont dangereux pour des animaux traités : la pression artérielle, après la phase hypertensive, tombe doucement mais continûment et amène la mort de l'animal.

Le pentobarbital sodique supprime l'apnée due à l'électrochoc.

Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc.

Le pentobarbital sodique supprime toutes les réactions motrices du choc électrique tant toniques que cloniques.

CHAPITRE IV

DISCUSSIONS

(Expérimentation basée sur 78 animaux)

1° L'acide borique modifie peu la sensibilité du lapin à l'électrochoc sauf à fortes doses ; ces doses fortes diminuent l'intensité de la phase tensionnelle hypertensive, l'intensité de la phase hypotensive étant accrue.

2° L'acide paratolylborique (P.T.B.), peu toxique pour le lapin provoque des effets hypotenseurs sans modifications respiratoires notables concomitantes. Après administration de P.T.B., l'électrochoc déclenche des réactions au cours desquelles la phase hypotensive s'accroît, tandis que la phase hypertensive disparaît ; dans 50% des cas, le P.T.B. inverse la réaction tensionnelle à l'électrochoc. A dose suffisamment forte, le P.T.B. supprime les réactions motrices à l'électrochoc.

3° L'acide orthoanisylborique (O.A.B.), hypotenseur léger sur le lapin normal, diminue la phase hypertensive de l'électrochoc et modère les réactions motrices (sans les supprimer) ; mais sa toxicité n'est pas négligeable.

4° Le diester phénylborique du phénoxypropanediol (E.P.B.), peu actif sur l'animal normal, supprime la phase hypertensive de l'électrochoc et accroît considérablement la phase hypotensive : le tracé tensionnel s'inverse ; mais l'E.P.B., dont la toxicité est assez élevée, est presque sans actions sur la crise tonique.

5° Le p. tolylborate du méthylpropanediol (RC 813) se caractérise par sa faible toxicité. Sur le lapin normal, il ne provoque

aucune réaction tensionnelle ou respiratoire jusqu'à la dose de 50 mg/kg ; au-delà de cette dose, il est hypotenseur.

Pour toute dose comprise entre 30 et 100 mg/kg, il amoindrit la phase hypertensive et, fait important, peut supprimer l'apnée provoquée par l'électrochoc. La crise motrice se caractérise par l'amoindrissement ou la suppression de la phase tonique.

6° Le silence réactionnel vis-à-vis du diester p. tolylborique du pentaerythritol (E.T.E.) paraît résulter de l'impossibilité de mettre en solution aqueuse cette substance, — ce qui exclut en fait la possibilité d'expérimenter sur le lapin vigil.

7° Le p. Tolylborate d'éthylnitropropanediol (E.T.N.), hypotenseur chez le lapin normal, tend à atténuer l'hypertension et la phase clonique des perturbations motrices dues à l'électrochoc ; il s'écarte des autres organoboriques étudiés par les poussées tensionnelles, sans doute réactionnelles, qu'il peut déterminer secondairement.

8° Le diester p. carboxyphénylborique du crésoxypropanediol (E.P.C.), dont l'action ne se manifeste pour le lapin normal qu'à des doses relativement élevées, tend à antagoniser les effets de l'électrochoc ; c'est un véritable stabilisateur des réponses cardio-vasculaires à l'électrochoc. Malheureusement, bien que carboxylé, l'E.P.C. n'est pas dépourvu d'agressivité.

***

9° L'ensemble de ces essais fait ressortir l'influence importante des dérivés organoboriques sur le déroulement de l'électrochoc.

Avec le bore purement minéral, représenté dans nos essais par l'acide borique, cette influence est peu accusée, mais cependant certaine : à forte dose, l'acide borique est loin d'être indifférent. Et dès lors peut être reconnue, à la faveur de l'électrochoc, une incidence nouvelle et très générale de la pharmacodynamie du bore.

L'utilisation du borax et de l'acide borique dans l'épilepsie, puis à la même fin, l'utilisation du tartrate boricosodique et l'association des dérivés boriques au phénobarbital, indiquaient, d'un point de vue clinique, l'impact du bore sur le système nerveux

central. En 1951, fut évoquée plus précisément l'hypothèse d'un impact hypophysaire, en soulignant le parallélisme des symptomes de l'intoxication aiguë de l'homme par l'acide borique avec la maladie de SIMMONDS (15 *bis*) ; en 1962, une étude de l'intoxication chronique du rat conduit à donner un nouvel argument en faveur de cette hypothèse par la mise en évidence de lésions intéressant spécifiquement l'organe reproducteur mâle (15 *bis*).

Nous pensons que nos propres résultats concourrent à confirmer l'influence directe du bore sur les centres nerveux supérieurs, — sans pour autant considérer cette influence centrale comme exclusive de toute autre.

Les organoboriques essayés sont en effet des médicaments du groupe récemment individualisé sous le vocable encore un peu incertain, mais expressif, de tranquillisants ou tranquilliseurs. Or, l'expérience révèle un indubitable parallélisme entre le pouvoir tranquilliseur des organoboriques et leur intervention modératrice à l'égard des manifestations de l'électrochoc.

10° D'une manière générale, on peut dire que les organo-boriques, à bore non hétérocyclanique (P.T.B. — O.A.B.) et à bore hétérocyclanique (E.P.B. — RC 813), qui ont la meilleure signification pharmacologique de tranquilliseurs, accentuent la phase hypotensive et amoindrissent en intensité et en durée la phase hypertensive.

On peut considérer les graphiques 6, 8, 12 comme révélant une inversion relative des réactions tensionnelles ; le fait est très net en particulier avec le diester phénylborique du phénoxypropanediol (E.P.B.), avec l'acide p. tolylborique (P.T.B.) et s'annonçait d'ailleurs a vec l'acide borique lui-même (mais à doses élevées seulement).

11° On peut dire que les organoboriques essayés n'aggravent pas, en dehors des doses toxiques, l'apnée provoquée par l'électrochoc, et quelquefois même l'atténuent.

Le cas particulier du p. tolylborate du méthylpropylpropanediol (RC 813) est remarquable en ce sens qu'il atténue fortement ou même supprime l'apnée ,— ce qui constitue une observation susceptible d'être riche de développements en clinique humaine, puisque l'on sait que les apnées constituent un des risques de l'électrochocthérapie.

On sait que PIETTE a admis que les mécanismes qui déterminent les perturbations tensionnelles et respiratoires dans l'électrochoc du lapin sont sensiblement indépendants. Nos essais apportent une confirmation nette de cette thèse : ainsi, sous l'influence de l'acide borique (graphique 5), l'apnée est simultanée de la phase hypotensive, — et non de la phase hypertensive comme il advient d'ordinaire ; — ou bien encore (graphique 6), sous l'influence du P.T.B., l'apnée marque une forte intensité alors que la phase hypertensive est abolie. De telles remarques présentent l'intérêt de contribuer par le scalpel pharmacodynamique à débroussailler l'étude si difficile du mécanisme physiologique de l'électrochoc.

12° L'acide borique et les organoboriques affirment le pouvoir de diminuer les crises motrices de l'électrochoc chez le lapin. Les tendances diverses sont résumées dans le tableau ci-dessous (effets à doses fortes).

Substance étudiée	*Crise tonique*	*Crise clonique*
Acide borique	atténuée ou supprimée	atténuée ou supprimée
O.A.B.	atténuée	atténuée
E.P.B.	conservée	atténuée
RC 813	atténuée ou supprimée	très atténuée
E.T.N.	conservée ou lègèrement atténuée	en général supprimée
E.P.C.	sans effet	supprimée irrégulièrement

Toutes ces observations doivent être rapprochées de la tendance bien connue du bore et des organoboriques à bloquer les excitations dont le départ se situe dans l'aire psychomotrice.

***

De nombreux auteurs ont étudié chez l'animal l'influence des barbituriques sur les réactions déclenchées par la crise d'électrocution, en particulier DELAY et SOULAIRAC en France chez le rat,

PIETTE en Belgique chez le lapin, etc. Au Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse, le rôle protecteur de l'acide phénylborique vis-à-vis de l'électrochoc, chez le rat, a été étudié comparativement soit seul, soit en association avec la phényléthylmalonylurée (49 *bis*) ; l'intérêt clinique de l'association acide phénylborique-phényléthylmalonylurée a été indiqué chez l'homme (12).

Peu d'essais systématiques ont été réalisés dans le cadre conçu par PIETTE ave la phényléthylmalonylurée et l'éthyl, (méthyl) butylmalonylurée (Pentobarbiral, Nembutal) chez le lapin.

Afin de fournir un point de comparaison précis avec nos propres travaux sur les organoboriques, nous avons réalisé sur les mêmes souches de lapins, et dans les mêmes conditions expérimentales, quelques essais avec le pentobarbital ; ces essais ont confirmé les conclusions de PIETTE (56).

Les manifestations tensionnelles sont atténuées, l'apnée est considérablement diminuée, mais le lapin subit un préjudice toxique grave : la dose de 20 mg/kg peut entraîner une baisse brutale de la tension qui détermine la mort. Les réactions motrices sont supprimées, entièrement : l'animal demeure profondément endormi. Cette narcose crée l'élément différentiel caractéristique entre le pentobarbital et les organoboriques qui, tranquillisants purs, ne sont pas hypnotiques.

***

L'ensemble de nos essais, après la mise au point de nos techniques, a porté sur 78 lapins. Il eut sans nul doute été préférable de réitérer certains essais afin de préciser plus objectivement les caractères différentiels propres à chaque dérivé considéré ; le temps nous a manqué à cette fin, si bien que nos résultats doivent à leur convergence d'être significatifs du groupe des organoboriques plutôt que discriminatifs de chacun des organoboriques étudiés.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'életcrochoc offre chez le lapin une possibilité intéressante d'exploration pharmacodynamique de l'acide borique et des organoboriques.

Tandis que l'acide borique ne déprime les réactions du lapin à l'électrochoc qu'à forte dose, la plupart des organoboriques étudiés tend à inverser l'importance des réactions tensionnelles : de minime, la phase hypotensive devient très importante, de massive, la phase hypertensive s'amenuise ou s'abolit.

Les réactions motrices sont diversement modifiées : tantôt supprimées (acide paratolylborique), tantôt modérées (acide orthoanisylborique) ; souvent, seule la phase tonique est abolie (méthyl$_5$ abolie propyl$_5$ p. tolyl$_2$ dioxo$_{13}$ borananne).

L'apnée, dont le mécanisme paraît indépendant des réactions tensionnelles, est souvent fortement diminuée.

Aux doses où les organoboriques modifient les réactions à l'électrochoc, ils ne développent chez le lapin (à l'inverse des barbituriques) aucune action narcotique.

Une mention particulière doit être réservée au diester p. carboxyphénylborique du crésoxypropanediol, qui paraît offrir d'intéressantes propriétés stabilisatrices.

L'ensemble de nos essais, démontre que l'électrochoc offre un précieux argument expérimental pour justifier le classement du bore et des organoboriques dans le groupe des sédatifs du système nerveux central. La liaison directe bore-carbone, aussi bien chez les acides arylboriques que chez les dioxaboranannes, paraît être vectrice du pouvoir « tranquillisant », c'est-à-dire d'une activité freinatrice centrale non hypnogène.

Vu : *Le Président de Thèse,*
M. le Professeur F. CAUJOLLE

Vu : Pour le Doyen,
L'Assesseur,

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 18 juin 1962

Le Recteur,

P. DOTTIN.
Le Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

1. — Aston. — Phil. Mag. (1920, **40**, 628).
2. — Battelli (M. F.). — Production d'accès épileptiformes par les courants industriels (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 903).
3. — Baudouin (M.). — Sem. Hop. Paris (1956, **32**, 46-47).
4. — Bergal (G.). — Contribution à l'étude des effets du bore organique sur le développement des végétaux (Recherches sur l'acide phénylborique et l'acide α-naphtylborique) (*Thèse de Pharmacie* (Etat), Toulouse, 1953).
5. — Bini. — Recherches expérimentales sur l'accès épileptique du courant électrique (*Schweiz. Arch. f. Neurol. und Psychol.*, 1937, **34**).
6. — Bini. — Recherches expérimentales sur l'accès épileptique du courant électrique (*Schweiz. Arch. f. Neurol. und Psychol.*, 1937, **34**).
7. — Bini. — Der durch elektrischen Strom erzeugte Krampfanfall (Elektroschock) (*Verh. 3 intern. neur. Kongr.*, 1941, 706-8).
8. — Bini (L.) et Puddu (V.). — Riv. Sperim. Freniatr. (1940, **64**, 653-707).
9. — Bross (R. B.). — Amer. J. Psychiat. (1957, **113**, 933).
10. — Buvat-Pochon (Mme). — Les traitements de choc d'autrefois en psychiâtrie (*Thèse de Paris*, 1939).
11. — Caujolle (F.). — Le bore en thérapeutique (*Prod. pharm.*, 1951, **228**, 1249).
12. — Caujolle (F.), Baciocchi (M.) et Lavaur (P.). — Renforcement de certains antiépileptiques par les acides arylboriques (Soc. Pharm. Toulouse, séance du 28 mai 1959).
13. — Caujolle (F.) et Bergal (G.). — Influence comparée des acides phénylborique et α-naphtylacétique sur le développement des plantules de quelques apétales (Soc. Pharm. Toulouse, mars 1949, *Ann. Pharm. Fr.*, 1949, **7**, 312).
14. — Caujolle (F.), Boislambert (P. D.), Gout (R.), et Gout-Tabouriech (Y.). — Recherches pharmacologiques sur les dérivés organiques du bore (Etude du méthyl 5, propyl 5, p.tolyl 2, dioxaboranne 1,3,2) (*Thérap. Fr.*, 1960, **15**, n° 5, 791-802).
15. — Caujolle (F.), Couturier (P.), Gayrel (P.) et Roux (G.). — Influence de quelques dérivés boriques sur l'activité des hypnotiques : I. Association avec le chloral et la trichloropentanolone (68e Congrès Assoc. fr. Avanc. Sc. Clermont-Ferrand, 1949 ; in *Press. méd.*, 1950, **51**, n° 4).

15 *bis*. — Caujolle (F.), Familiades (Mme C.), Gout (R.). — Limite de tolérance du rat à l'acide borique (*C. R. Acad. Sc.*, 1962, **254**, 3449).

16. — Caujolle (F.), Gayrel (P.) et Izard (G). — Renforcement de l'activité anesthésique locale de la cocaïne sous l'influence de phénylborate de sodium (6e Congrès Soc. Pharm., Montpellier, 15 mai 1954).

17. — Caujolle (F.), Gayrel (P.) et Izard (G.). — Bore et pouvoir analgésique central (*Bull. Acad. Méd.*, 1954, sous presse).

18. — Caujolle (F.), Gayrel (P.) et Izard (G.). — Acide phénylborique et activité analgésique centrale (*Bull. Acad. Méd., Fr.*, 1956, **140**, n° 1-2, 11-4).

19. — Caujolle (F.), Gayrel (P.) et Rolland (R.). — Acide phénylborique et activité anesthésique locale (*Bull. Acad. Méd.*, 1957, nos 21, 22, 23, 429).

20. — Caujolle (F.), Gayrel (P.) et Roux (G.). — Influence de quelques dérivés boriques sur l'activité des hypnotiques. II. Association avec le gardénal sodique, le véronal sodique et le nesdonal (68e Congrès Assoc. f. Avanc. Sc. Clermont-Ferrand, 1949 ; in *Presse méd.*, 1950, 52).

21. — Caujolle (F.), Gayrel (P.) et Roux (G.). — L'influence des dérivés du bore sur l'activité des barbituriques (70e Congrès Assoc. fr. Avanc. Sc., Tunis, 1951).

22. — Caujolle (F.), Gayrel (P.), Roux (G.) et Moscarella (C.). — Acide phénylborique et activité hypnotique (*Bull. Acad. Méd.*, 1951, **135**, 314).

23. — Caujolle (F.), Gout-Tabouriech (Y.) et Gout (R.). — Dérivés arylboriques et activité ataraxique (*Bull. Acad. nat. Méd., Fr.*, 1959, **143**, nos 28-29, 592-9).

24. — Caujolle (F.), Gout-Tabouriech (Y.) et Gout (R.). — Influence des acides arylboriques sur l'activité hypnotique de l'hexobarbital (Soc. Pharm. Toulouse, séance du 16 novembre 1959).

25. — Caujolle (F.), Gout-Tabouriech (Y.) et Gout (R.). — Toxicité comparée de l'acide borique et de quelques acides arylboriques pour le rat et la souris (*C. R. Acad. Sc.*, 1959, **248**, 751).

26. - Caujolle (F.), Perret (J.) et Mans (J.). — Renforcement du pouvoir antiépileptique du phénobarbital par l'acide phénylborique (Soc. Méd. chir. et Pharm. Toulouse, séance du 27 novembre 1951 ; in *Presse méd.*, 1952, **60**, 188).

27. — Caujolle (F.), Roux (G.), Moscarella (C.) et Charles (Y.). — Le bore et les antiépileptiques (4e Congrès des Soc. Pharm., Marseille, 16 mai 1952 ; in *Ann. Pharm. fr.*, 1952, **10**, 654).

28. — Caujolle (F.), Roux (G.) et Moscarella (C.). — Acide phénylborique et activité antiépileptique (*Bull. Acad. nat. Méd.*, 1954, nos 16, 17 et 18, 267).

29. — Cerletti. — Osservationi cliniche e sperimentali sul meccanismo curativo dello shock insulinico e cardiazolico (*Atti Soc. med. Lombarda, Conveguo sulla terapia moderna della shizofrenica*, Milano, 14 novembre 1957).

30. — Cerletti. — Osservazione cliniche sperimentali : meccanismo curativo dello shock insulino cardiazolico (*Soc. lom. Med.*, 1937, 26).

31. — Cerletti. — Elettroshock (*Riv. sper. Freniatr.*, 1940, **64**).

32. — Cerletti. — L'elettroshock (*Riv. sper. di Freniatr.*, 1940, **64**, nos 2, 3, 4).

33. — Cerletti et Bini. — Un nuovo metodo di shockterapia : elettroshock (*Bull. Acad. méd., Roma*, 1938, **64**. 136-38).

34. — Cerletti et Bini. — Das Elektroshock in Neurologie (*Verh. 3 intern. Neurol. Kongr.*, 1939).

35. — Cerletti et Bini. — Un nuovo metodo di shockterapia (*Bull. Acad. med. Roma*, 1939, **64** ; *Wien Méd., Woschenschr.*, 1940, **90**, 1000).

36. — Collier (G.) et Defer (B.). — (*Presse méd.*, 1956, **64**, 69, 1591).

37. — Delay (J.). — L'électrochoc et la psychophysiologie (Masson édit., Paris, 1946).

38. — Delay (J.), Durand (Ch.), Virard (L.) et Boureau (J.). — Le traitement des apnées de l'électrochoc (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 346-47).

39. — Delay (J.), Parrot (J.-L.) et Luquet (P.). — La crise tensionnelle de l'épilepsie électrique (*Soc. méd. psychol.*, 1944, **1**, no 3, 290-293).

40. — Delay (J.), Parrot (J.-L.) et Luquet (P.). — Electrochoc et régulation de la tension artérielle (*C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 155-158).

41. — Delay (J.) et Soulairac (A.). — Modification organique après électrochoc (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, nos 13, 14, 147-49).

42. — Delay (J.), Soulairac (A.) et Boitelle (G.). — Etude pharmacodynamique de l'action neurovégétative de l'électrochoc (*Ann. Méd. psychol.*, 1944, **2**, no 2, 383-384).

43. — Epstein (J.). — Drugs and electro convulsive therapy (*J.A.M.A.*, 1956, **160**, 503).

44. — Fergusson (R.-S.). — (*J. ment. Sc.*, 1956, **102**, 828-824).

45. — Foster (M.-W.) et Gayle (R.-F.). — (*J.A.M.A.*, 1955, **159**, 1520-1522).

46. — Haccius (B.). — Influence sur la morphorégulation des embryons de plantes par l'acide phénylborique (*Naturwis.*, 1959, no 4, 153).

47. — Inghram (G.). — *Phys. Rev.*, 1948, **70**, 3008).

48. — Jakimowska (K.). — Propriétés pharmacologiques de quelques composés aromatiques du bore (*Acta physiol. polon.*, 1961, **12**, no 1, 173-82).

49. — Kirkpatrick (W.-L.) et Sanders (F.). — *Ann. N. Y. Ac. Sc.*, 1955, **61**, 123-143).

49 *bis*. — Lavaur (P.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'acide orthoanisylborique (*Thèse pharm.*, Univers. Toulouse, 1959).

50. — Loeper et Turpin. — Le borate de soude (*J. méd. chir.*, 1928, **99**, 838).

51. — Marie (P.), Crouzon et Bouttier. — Le tartrate borico-potassique et la médication borée dans le traitement de l'épilepsie (*Bull. Acad. Méd.*, 1920, **83**, 504).

52. — Meduna. — Die Konvulsiontherapie der Schizophrenie (*Hall.*, 1937).

53. — Meduna. — Genèse du traitement de la shizophrénie par le cardiazol (*Ann. méd. psychol.*, 1939, **1**. 546).

54. — Naidoo (W.-J.). — (*Nerv. Ment. Dis.*, 1956, **123**, 1-13).

55. — Noce (R.-H.) et Al. — (*J.A.M.A.*, 1954, **156**, 821 ; 1955, **158**, 11-15).

56. — Piette (Y.). — Etude de l'action de divers agents pharmacologiques sur les modifications circulatoires et glycémiques survenant au cours de l'électrochoc et de l'électronarcose (*Rev. Belge Pathol.*, 1962, **22**, supplément 7).

57. — Piette (Y.). — Pathogénie des accidents dûs à l'association réserpine-électrochoc (*Acta neur. et psych. belgica*, 1960, **60**, 498-510).

58. — Piette (Y.). — Action des médicaments psychotropes sur les phénomènes cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc chez le lapin (*Arch. int. pharmacodyn*, 1961, **130**, nos 1-2, 220-224).

59. — Piette (Y.). — Action de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les phénomènes cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc chez le lapin réserpiné (*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, **131**, no 3-4, 245-256).

60. — Roos et Koopmans. — Studi sulla cosidetta narcosi elettrica depli animali (traduit dans *The Veterin. Journ.*, 1934, **90**, 232).

61. — Roubinovitch (L.). — Le sommeil électrique par des courants électriques de basse tension et à interruption modérément fréquente (*a. Thèse*, Paris, 1906 ; *b. Rev. neurol.*, 1907, **15**, 915-916).

62. — Sakel (M.). — Insulinotherapy and shock therapics (*Rapport Congrès intern. Psych.*, Paris, 1950, **4**, 163).

63. — Schulsinger (F.). — (*Acta psych. neurol. Scand.*, 1957, **32**, suppl. 117, 62-71).

64. — Torssell (K.). — The chemistry of arylboric acids. V- Effects of arylboric acids on micro-organisms and enzyms (*Arkiv. För Kemi.*, 1956-57, **10-11**, 529).

65. — Von Jauregg (W.). — Cité par Mme Buvat-Pochon. — Les traitements de choc d'autrefois en psychiâtrie (*Thèse*, Paris, 1939).

66. — Von Stoll (W.-A.). — (*Schweiz Méd. Wschr.*, 1955, **85**, 439-444).

67. — Willis (T.). — Cité par Mme Buvat-Pochon. — Les traitements de choc d'autrefois en psychiâtrie (*Thèse*, Paris, 1939).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 15

SOMMAIRE 17

PREMIÈRE PARTIE

MODIFICATIONS CARDIOVASCULAIRES ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC SUR LE LAPIN

Chapitre I. — **Généralités sur l'électrochoc** 23

Chapitre II. — **Appareillage et technique** 27

Chapitre III. — **Etudes des perturbations physiologiques provoquées par l'électrochoc** 33

A. — Observations personnelles 33

1° *Effets des électrochocs sur la pression carotidienne* 33

2° *Effets des électrochocs sur la respiration* 35

3° *Effets des électrochocs sur la motricité* 35

B. — Discussion 37

DEUXIÈME PARTIE

BORE ET DÉRIVÉS ARYLBORIQUES

Chapitre I. — **Généralités sur la chimie du bore et de ses dérivés minéraux** 43

Chapitre II. — **Généralités sur les dérivés arylboriques** 45

Chapitre III. — **Propriétés pharmacodynamiques du bore et des arylboriques étudiés** 49

TROISIÈME PARTIE

INFLUENCES DE L'ACIDE BORIQUE ET DES DÉRIVÉS ARYLBORIQUES SUR LES PHÉNOMÈNES TENSIONNELS ET RESPIRATOIRES DE L'ÉLECTROCHOC

Chapitre I. **Influence de l'acide borique sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc** 57
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 57
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 57
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 62

Chapitre II. — **Influence des dérivés arylboriques sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc** 63
A. — Acide paratolylborique (P.T.B.) 63
1° *Effets sur la pression caroditienne et la respiration* 63
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 63
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 64
B. — Acide orthoanisylborique (O.A.B.) 64
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 66
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 66
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 66
C. — Diester phénylborique du phénoxypropanediol (E.P.B.) .. 66
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 66
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 68
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 68
D. — P. tolylborate de méthylpropylpropanediol (RC 813) 68
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 71
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 71
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 71
E. — Diester p. tolylborique du pentaérythritol (E.T.E.) 75
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 75
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 75
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 75
F. — Diester p. tolylborique de l'éthylnitripropanediol (E.T.N.). 75
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 76
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 76
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc* 76

G. — Ester paracarboxyphénylborique du crésoxypropanediol (E.P.C.). 76
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 76
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 77
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc*..... 77

Chapitre III. — **Influences du sel de sodium du Pentobarbital sur les phénomènes tensionnels et respiratoires de l'électrochoc** 79
1° *Effets sur la pression carotidienne et la respiration* 79
2° *Effets sur les réactions cardiovasculaires et respiratoires de l'électrochoc* 79
3° *Effets sur les réactions motrices de l'électrochoc*..... 79

Chapitre IV. — **Discussions** 81

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 87

BIBLIOGRAPHIE 89

Imp. F. BOISSEAU, Rue du Taur, 34 - TOULOUSE (France)
Dépôt légal, 3e trimestre 1962